

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica



TESIS DOCTORAL

Síntesis de 2-aminofuranos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Vicente Jesús Arán Redó

Madrid, 2015

TP
1980
132

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA



* 5 3 0 9 8 5 4 2 0 X *
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

x - 133 - 044131 - 3

SINTESIS DE 2-AMINOFURANOS

DIRECTOR: D. JOSE L. SOTO CAMARA

CATEDRATICO DE QUIMICA ORGANICA

VICENTE J. ARAN REDO

1980



BIBLIOTECA

A Vicent y a Manola

A Mariles

El presente trabajo ha sido realizado bajo la dirección del Prof. Dr. D. José L. Soto Cámara, a quien deseo expresar mi más sincero agradecimiento por su constante interés y por su inestimable contribución al análisis de los resultados.

Agradezco, así mismo, al Prof. Dr. D. Rafael Pérez Alvarez-Ossorio su acogida en el Departamento, y a todos mis compañeros de Laboratorio de estos años, Enrique, Mari, María José, Pilar, J. Antonio, Miguel Angel y Mercedes, así como a mis tesis Antonio y María Jesús, su apoyo y su amistad.

Mi agradecimiento a los Drs. C. Seoane, M.C. Pardo y M.A. León por el registro de los espectros de RMN, al Dr. A. García Martínez por los espectros de masas y a D. Luis García por los espectros IR; al Dr. Calderón del Centro Nacional de Química Orgánica por la realización de los microanálisis y al antiguo Ministerio de Educación y Ciencia, actualmente de Universidades e Investigación, por la concesión de una Beca de Formación del Personal Investigador.

A Antonio, a Pedro, a Víctor y a todos los que, de un modo u otro, han contribuido a la realización del presente trabajo.



INDICE

	Pág.
1. INTRODUCCION	1
2. SINTESIS DE 2-AMINOFURANOS. BIBLIOGRAFIA GENERAL	12
3. EXPOSICION Y DISCUSION DE RESULTADOS	19
3.A. 2-AMINO-4-CIANO-3,5-DIARILFURANOS	20
3.A.1. Adición de ácido cianhídrico a nitrilos y a compuestos carbonílicos α,β -insaturados	20
3.A.2. Síntesis de productos de partida: α -benzoíl- cínamonitrilos y benzoílacetonitrilos	23
3.A.3. Síntesis de 2-amino-4-ciano-3,5-diarilfuranos ..	25
3.A.3.1. Condiciones experimentales y generalidad de la reacción	25
3.A.3.2. Estudio espectroscópico	27
3.A.3.3. Formación de aductos Diels-Alder	31
3.B. 2-AMINO-3-CIANO-4,5-DIARILFURANOS	37
3.B.1. Adición catalizada de aldehídos a nitrilos α,β -insaturados	37
3.B.2. Síntesis de productos de partida: Bencilidenmalononitrilos	39
3.B.3. Estudio de la reacción de bencilidenmalononi- trilos con aldehídos aromáticos y cianuro po- tásico	40
3.B.3.1. Identificación de productos de reacción	40

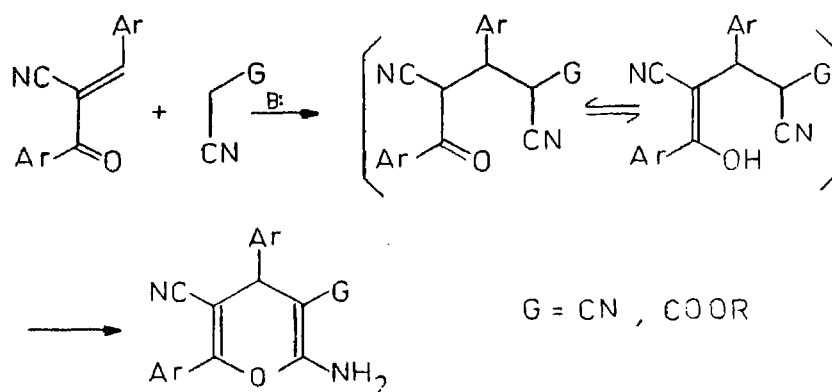
	Pág.
3.B.3.2. Mecanismo de reacción	44
3.B.3.3. Generalización y condiciones de reacción. Estereoquímica	47
3.B.3.4. Estudio espectroscópico de los 5-amino-2,3-dihidrofuranos	52
3.B.4. Hidrólisis de 5-amino-2,3-dihidro- furanos a γ -butirolactonas	59
3.B.5. Aromatización de 5-amino-2,3-di- hidrofuranos	67
4. PARTE EXPERIMENTAL	74
4.A. Obtención de benzoflacetonitrilos	75
4.B. Obtención de α -benzoflacinamonitrilos	77
4.C. Obtención de 2-amino-4-ciano-3,5-diarilfuranos ...	79
4.C.1. Obtención de 2-bencilidenamino-4-ciano- 3,5-difenilfurano	83
4.D. Obtención de anhídridos 3-amino-5-ciano- 4,6-diarilftálicos	84
4.E. Obtención de bencilidenmalononitrilos	87
4.F. Obtención de 1,1,2-triciano-2-ariletanos	88
4.G. Obtención de 5-amino-3,4-diciano-2,3- diaril-2,3-dihidrofuranos	89
4.G.1. Obtención de 5-amino-4-carbometoxi-3- ciano-2,3-difenil-2,3-dihidrofurano	97
4.H. Obtención de 2,3-diciano-3,4-diaril- γ -butirolactonas	98
4.H.1. Obtención de 2-carbometoxi-3-ciano- 3,4-difenil- γ -butirolactona	103

	Pág.
4.H.2. Obtención de 1,2-difenil-3-oxa-7-aza- biciclo-[3,3,0]-octano-4,6,8-triona	103
4.I. Obtención de 2-amino-3-ciano-4,5-diarilfuranos ...	104
4.J. Obtención de 3-ciano-5-hidroxi-4,5-diaril- Δ^3 -pirrolin-2-onas	107
5. COLECCION DE ESPECTROS	111
6. CONCLUSIONES	186
7. BIBLIOGRAFIA	194

1. INTRODUCCION

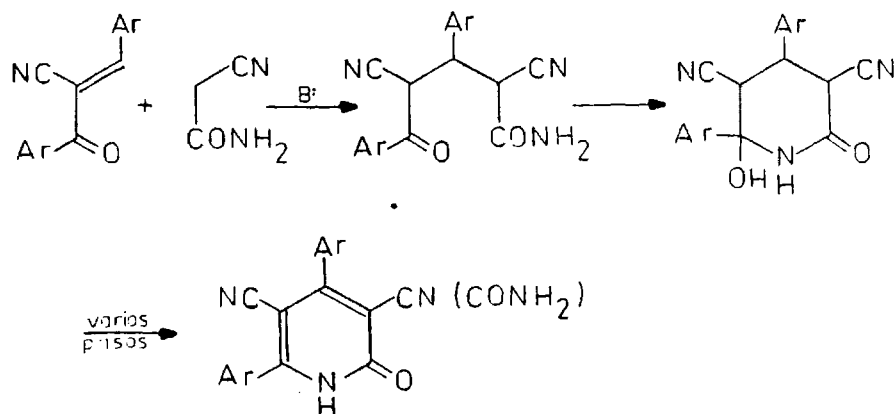
Los trabajos del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense han conducido, en los últimos años, al desarrollo de nuevos métodos de síntesis de piridinas (1,2,3,4,5), pirimidinas (6) y 4-H-piranos (7,8,9,10).

La síntesis de estos últimos, centrando nuestra atención en ella por su relación más directa con nuestro tema de trabajo, se basa en una adición de tipo Michael del malononitrilo o de un cianacetato de alquilo a un α -benzoílcinamonitrilo. El 5-cetonitrilo intermedio así formado se cicla de modo espontáneo, posiblemente a través de la forma enólica, dando lugar al 4-H-pirano (7,8,9).



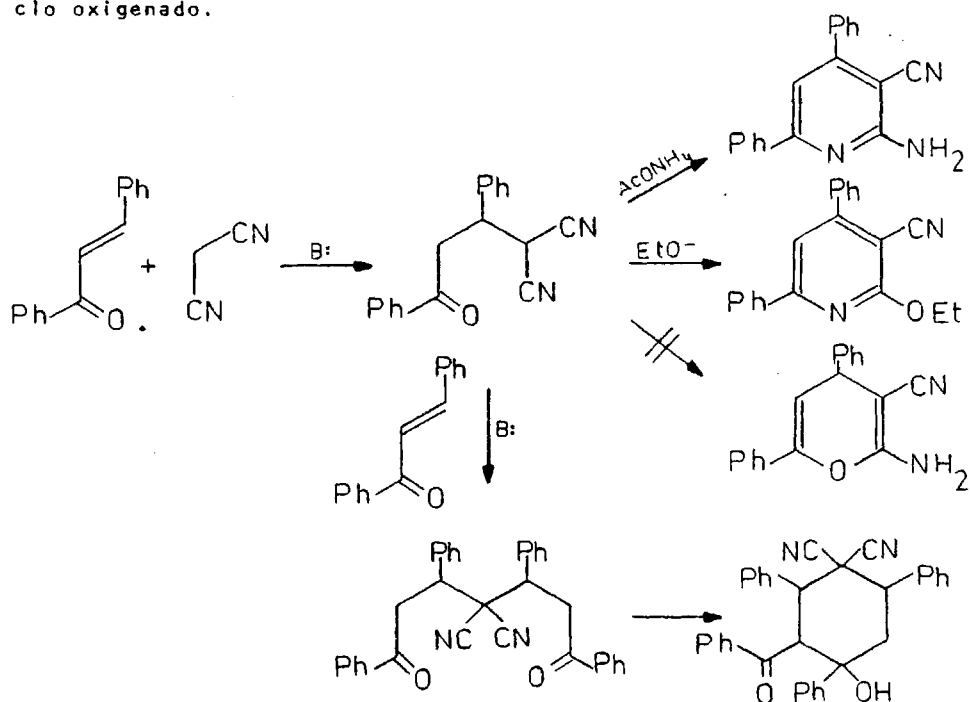
Utilizando como productos de partida α -benzoilcinamatos de alquilo y malononitrilo se obtienen así mismo 4-H-piranos, en los que el sustituyente de la posición 5 es, en lugar de un ciano, un grupo alcoxycarbonilo. La reacción no tiene lugar si se sustituye el malononitrilo por un cianacetato de alquilo (10).

La reacción de los α -benzoilcinamonitrilos con cianacetamida sigue otra ruta de ciclación, conduciendo a 2-piperidonas - que pueden transformarse en 2-piridonas (11).



Se ha comprobado recientemente que el sustituyente ciano o alcoxycarbonilo situado en posición 5 en el 4-H-pirano, es indispensable para que la ciclación se produzca del modo expuesto - (12,13). Esto está de acuerdo con que la reacción transcurra a través de la forma enólica del 5-cetonitrilo intermedio. Dicha forma estaría, en efecto, favorecida por la conjugación del doble enlace con los grupos nitrilo o ester.

La bencilidenacetofenona (de estructura similar a la - del α -benzoilcinamonitrilo pero sin grupo ciano conjugado con el doble enlace) reacciona con el malononitrilo dando, en primer lugar, el aducto de Michael abierto. Este puede ciclarse posteriormente, según las condiciones, a piridinas o a ciclohexanoles (12, 14), sin que se haya observado jamás la formación de un heterociclo oxigenado.

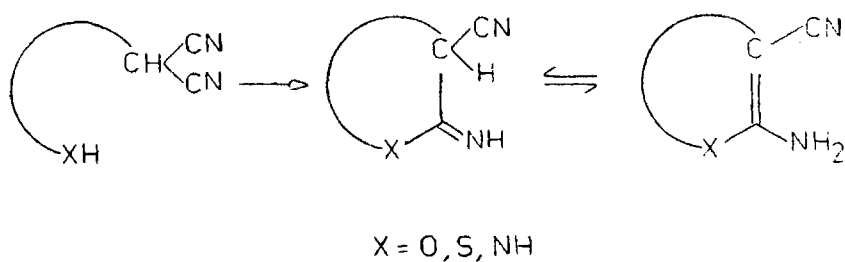


La reacción con ésteres cianacéticos transcurre de modo similar dando, según las condiciones, dihidropiridonas, piridinas (18), aductos de Michael abiertos (16,17) o ciclohexanoles - (13); cicloalquenos, procedentes de cicloalcoholes similares, - aparecendescritos en la bibliografía para la reacción entre ben-

cilidenacetofenonas y malonato de etilo (15).

Con cianacetamida se obtienen piridonas (13,22), dihidro piridonas (19,20,22) o aductos de Michael (21).

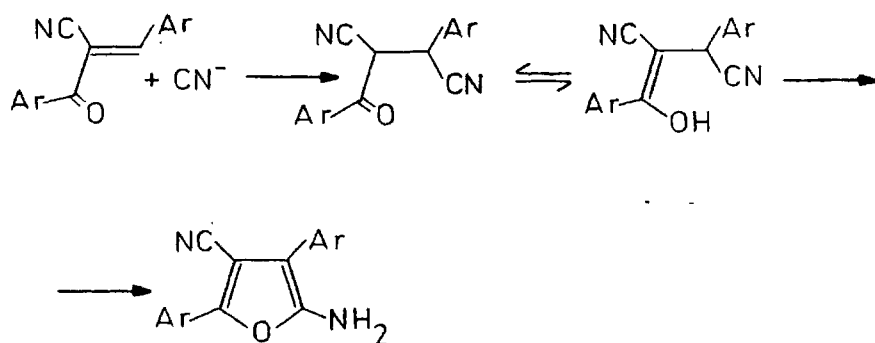
Reacciones similares a las que conducen a 4-H-piranos, - es decir, adiciones nucleófilas intramoleculares de grupos -OH, -NH₂ o -SH a restos de nitrilo, son de gran interés en la síntesis de gran variedad de sistemas heterocíclicos tales como pirazoles, pirimidinas, tiofenos, furanos, etc. En un amplio número de casos, el grupo ciano que sufre el ataque procede de un resto de malononitrilo, con lo cual el heterociclo resultante contiene la agrupación "o-aminonitrilo" (23). Una descripción generalizada del proceso sería la siguiente:



Basándonos en principios análogos a los expuestos, se pensó en la posibilidad de obtener 2-aminofuranos por ciclación de diversos tipos de 4-cetonitrilos. Tal como puede verse en la bibliografía, los 2-aminofuranos son compuestos apenas estudiados (24,25). Los términos más simples, salvo algunas excepciones, son altamente inestables y las síntesis de otros más complejos, con

sustituyentes estabilizadores del anillo, muy escasas. Teniendo en cuenta este segundo hecho se han desarrollado, en líneas generales, dos diferentes tipos de síntesis que constituyen el núcleo fundamental de este trabajo:

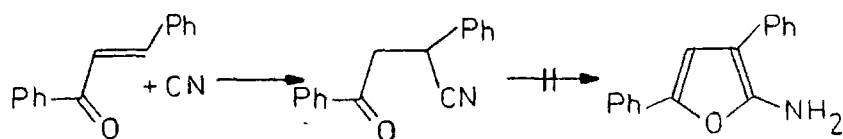
a. La adición de tipo Michael de ácido cianhídrico a un α -benzoflavinonitrilo debe conducir a un 4-cetonitrilo, cuya forma enólica, al estar suficientemente estabilizada, podría permitir la ciclación a un 2-amino-3,5-diaril-4-cianofurano.



Al llevar a cabo la reacción se ha encontrado que, en efecto, conduce a los 2-aminofuranos deseados, perfectamente estables, sin que sea posible aislar en ningún caso los 4-cetonitrilos intermedios.

Nuevamente en este caso es imprescindible la presencia del grupo $-\text{CN}$ en el arilidencompuesto de partida puesto que, como

es sabido, la adición de ácido cianhídrico a la bencilidenacetofenona conduce únicamente al aducto de Michael abierto, β -benzofl- α -fenilpropionitrilo (26), sin que este producto se cicla al 2-aminofurano correspondiente:

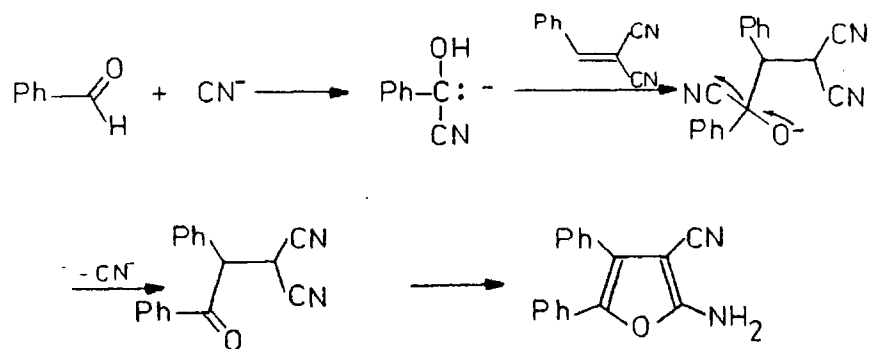


La reacción se ha extendido a una serie de α -benzofl- α -cetonitrilos diferentes sustituidos. La sustitución, tanto en un fenilo como en el otro, no parece tener gran influencia en el curso de la reacción.

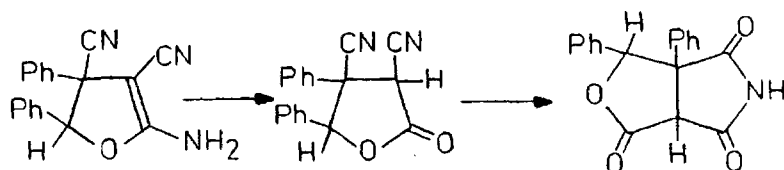
b. Un método de síntesis de 4-cetonitrilos recientemente descrito es el de Stetter y col. (27). El procedimiento está basado en una condensación de tipo benzofónica entre un aldehído y un nitrilo α,β -insaturado.

Un caso típico es la condensación, catalizada por iones cianuro, del benzaldehído y el cinamonitrilo, que conduce al 4-ceto-3,4-difenilbutironitrilo. Este compuesto es perfectamente estable y no se cicla, al menos de modo espontáneo, a un 2-aminofurano. Este hecho, que pone de nuevo en evidencia la necesidad de un grupo electroatrayente que posibilite la ciclación, puede superarse, en principio, utilizando el bencilidenmalononitrilo como nitrilo α,β -insaturado; en este caso, el 4-cetonitrilo intermedio formado quedaría muy bien funcionalizado para poder ciclarse es -

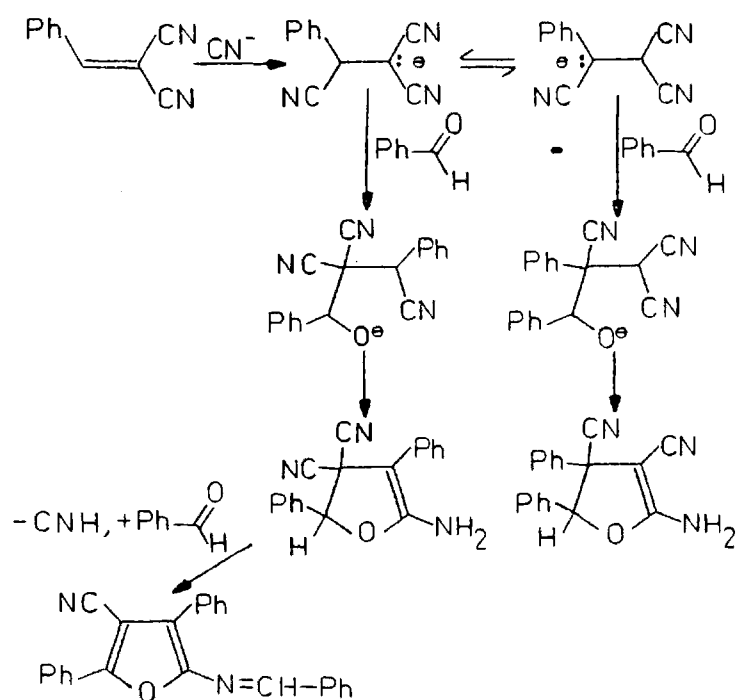
pontáneamente a un 2-amino-3-ciano-4,5-difenilfurano.



Al llevar a cabo la reacción se ha encontrado que, si bien se obtienen pequeñas cantidades del 2-aminofurano esperado, el producto principal posee la estructura de un 5-amino-3,4-diciano-2,3-difenil-2,3-dihidrofurano. Tal como se discute detalladamente en la parte teórica de la memoria, la asignación estructural directa es difícil, debiendo recurrirse para ello al estudio por R.M.N de los productos resultantes de diversas reacciones hidrolíticas:

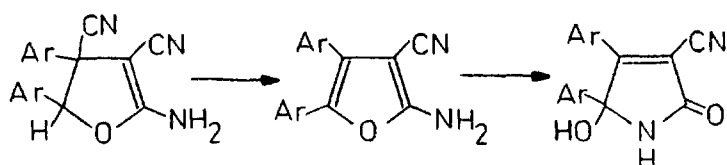


Establecida la estructura del producto de reacción, se ha llegado a la conclusión de que la reacción transcurre del modo siguiente: En primer lugar, la adición de CN^- al bencilidenmalononitrilo da origen a dos especies aniónicas, derivadas del 1,1,2-triciano-2-feniletano, en equilibrio. El ataque de uno de los aniones al benzaldehído origina el 5-amino-2,3-dihidrofurano y el del otro, un subproducto minoritario, el 2-bencilidenamino-4-ciano-3,5-difenilfurano, cuyo mecanismo de formación se discute en la parte teórica.

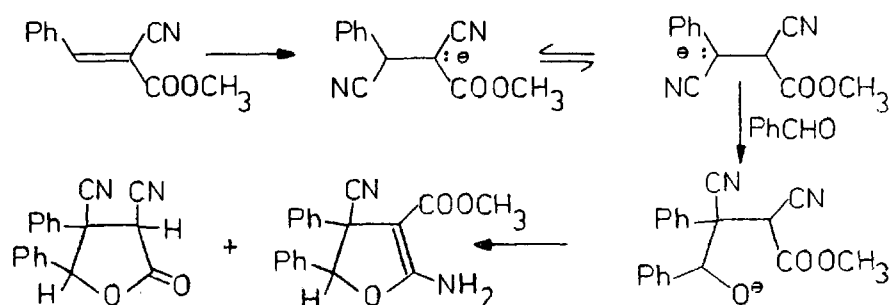


La reacción se ha generalizado para una serie de bencilidienmalononitrilos y benzaldehídos diferentemente sustituidos, habiéndose comprobado además la formación de los 1,1,2-triciano-2-ariletanos intermedios.

Los 5-amino-2,3-dihidrofuranos, a reflujo de etilenglicol o quinoleína, eliminan ácido cianhídrico aromatizándose a 2-amino-3-ciano-4,5-diarilfuranos. Estos productos son relativamente inestables, convirtiéndose por acción del agua en Δ^3 -pirrolin-2-onas.



Finalmente, al aplicar la reacción de Stetter al bencilidencianacetato de metilo, se ha observado la formación de dos productos, correspondientes a las dos diferentes posibilidades de ciclación existentes. Ambos productos derivan del anión en posición 2 del 1-carbometoxi-1,2-diciano-2-feniletano intermedio, sin que se haya podido aislar ninguno derivado del anión en 1.



En la memoria se hace, en primer lugar, una revisión bibliográfica de los escasos métodos de síntesis de 2-aminofuranos conocidos, y a continuación se exponen y discuten, por separado, los resultados obtenidos en el desarrollo de las dos líneas de trabajo expuestas. En ambos casos se incluye, en la sección correspondiente, una revisión bibliográfica de las reacciones implicadas en el proceso y un apartado dedicado a la síntesis de los productos de partida.

2. SINTESIS DE 2-AMINOFURANOS
BIBLIOGRAFIA GENERAL

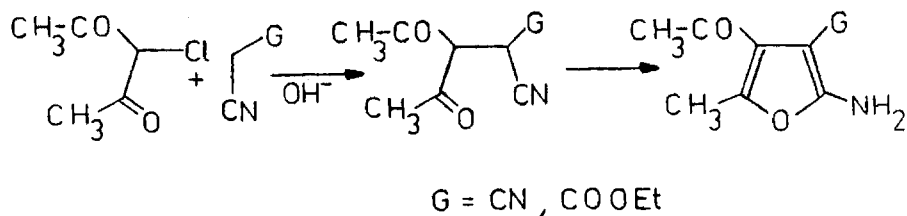
Los 2-aminofuranos más sencillos son compuestos extraor
dinariamente inestables. Todos los métodos de síntesis de aminos
conocidos, incluyendo la transposición de Beckmann, la degrada-
ción de Hofmann, reducción de 2-nitrofuranos, etc. conducen, con
formación de resinas y liberación de amoníaco, a la ruptura del
enlace C-N. Esto se debe posiblemente, dado que la estructura de
los 2-aminofuranos parece ser análoga a la de los iminoéteres, a
las condiciones hidrolíticas que todas estas reacciones exigen -
en algún momento.

Los únicos 2-aminofuranos sencillos relativamente esta-
bles y aislables, son aquellos que, como el 5-amino-2-furoato de
etilo o el 5-amino-4-nitro-2-furoato de etilo, poseen grupos -
fuertemente electroatrayentes en el anillo (24).

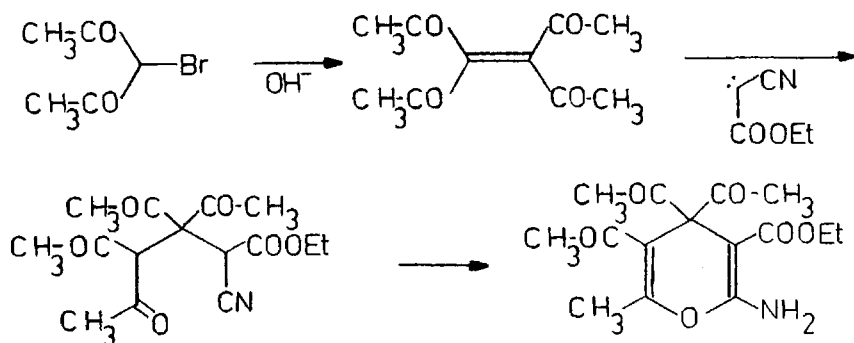
Todos estos compuestos se han intentado obtener, o se -
obtienen, mediante transformaciones químicas de grupos ya unidos
a un anillo furánico preexistente. Otra serie de síntesis, más -
interesantes desde nuestro punto de vista, permiten obtener -
2-aminofuranos por ciclación de intermedios abiertos. Estos interme-
dios, generalmente 4-cetonitrilos, pueden obtenerse por distin-
tos procedimientos y se ciclan, probablemente a través de la for
ma enólica. Es interesante resaltar que en estos casos, la cade-

na precursora debe contener previamente grupos fuertemente electronegativos, que sean capaces de estabilizar el anillo furánico una vez formado.

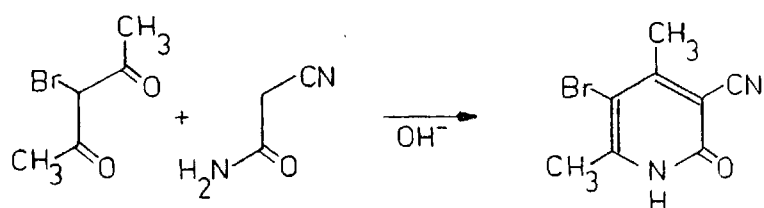
Dentro de este tipo de síntesis, el procedimiento más antiguo es el de Westöö (28), mediante el cual, a partir de 3-cloro-2,4-pentanodiona y malononitrilo o cianacetato de etilo, se obtienen 3-ciano- o 3-carbetoxi-2-amino-4-acetil-5-metilfurano respectivamente.



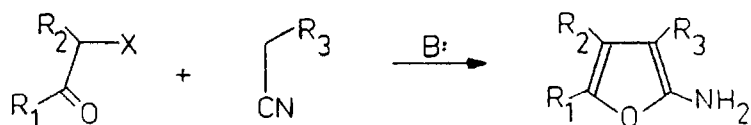
La reacción de 3-bromo-2,4-pentanodiona con malononitrilo, conduce al mismo furano; con cianacetato de etilo, en cambio, la reacción sigue otro camino y conduce a un 2-amino-4-H-pirano.



Tampoco conduce a 2-aminofuranos la reacción de 3-halo-2,4-pentanodionas con cianacetamida.



Siguiendo un procedimiento similar, Korte y Trautner (29) y principalmente Temnikova y col. (30,31,32), han preparado gran variedad de 2-aminofuranos a partir de malononitrilo o cianacetato de etilo y compuestos carbonílicos α -halogenados.



$\text{R}_1 = \text{Ph}, \text{CH}_3, \text{COOEt}, \text{COCH}_3$

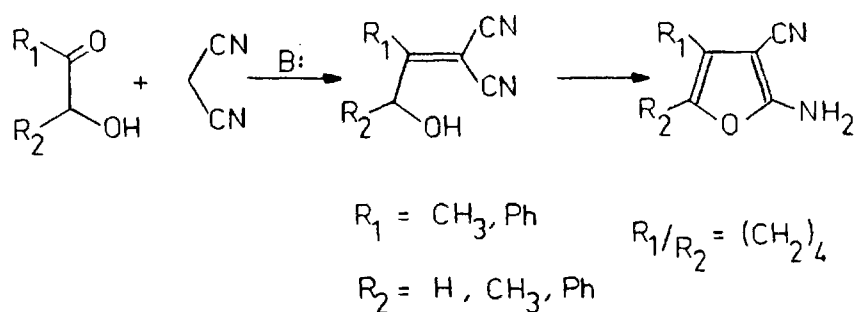
$\text{R}_2 = \text{Ph}, \text{COOEt}, \text{COCH}_3, \text{COPh}$

$\text{R}_3 = \text{CN}, \text{COOEt}$

La importancia del grupo electronegativo en la formación del furano se pone nuevamente de manifiesto al aplicar la reacción al bromuro de fenacilo. En este caso, en efecto, el proceso se detiene en el 4-cetonitrilo correspondiente.

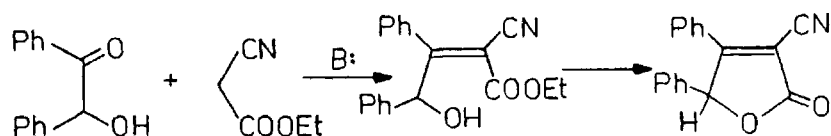
Otra síntesis interesante, debida a Gewald, conduce a 2-amino-3-cianofuranos 4,5-disustituídos a partir de aciloínas y

malononitrilo. La reacción se lleva a cabo en dimetilformamida o metanol, en presencia de di- o trietilamina como catalizador (33).



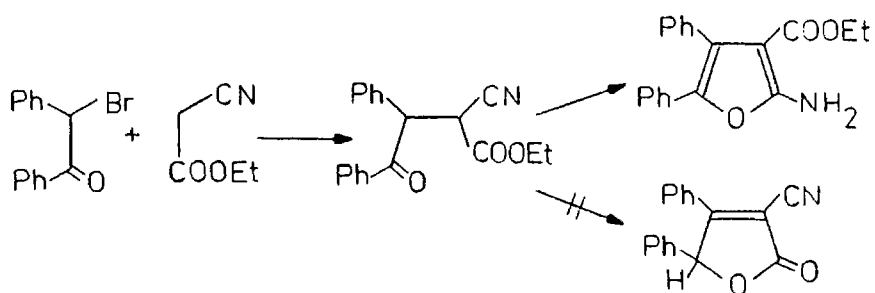
La formación de 2-aminofuranos en estas condiciones ha sido confirmada por trabajos posteriores de Hayashi y Kagawa (34) y de Ducker y Gunter (35).

Es interesante constatar que la reacción de la benzofna con cianacetato de etilo en las condiciones indicadas, no conduce a un 2-aminofurano sino a una crotonolactona (33).

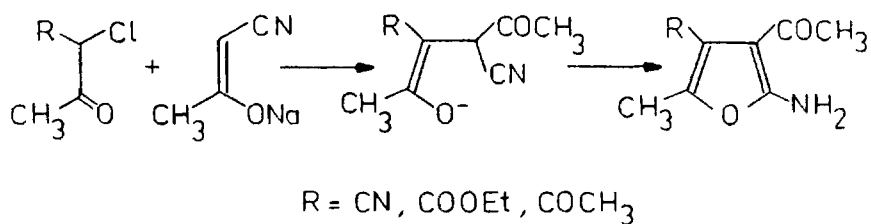


En este caso, la ciclación se produce selectivamente a través del grupo carbetoxilo. Esto permite suponer que el alquili_idencompuesto intermedio posee una única configuración que es la representada. En efecto, en los casos en que, al no estar restringido el giro, la ciclación puede producirse a través de un grupo

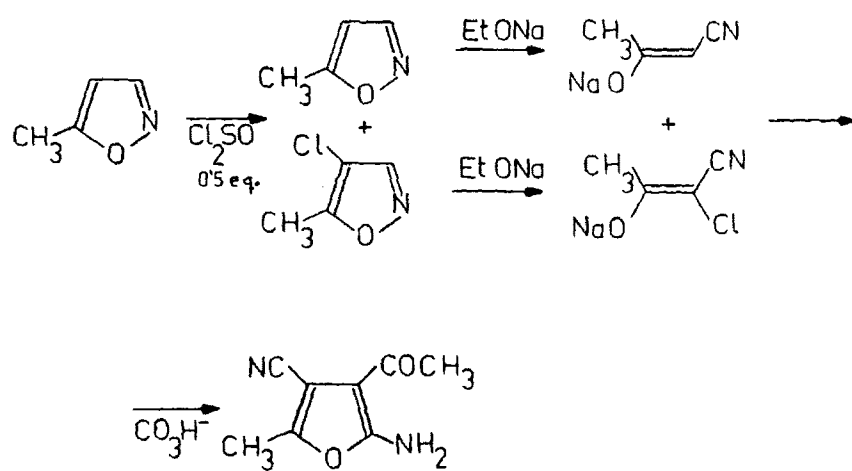
ciano o de un carbetoxilo, parece tener preferencia la primera - posibilidad (30).



En fecha reciente, Blount y col. (36) han descrito una - síntesis de 2-aminofuranos a partir del enolato de la cianacetona y α -halocetonas conteniendo grupos nitrilo, ester o acetilo.



El 2-aminofurano de este tipo en el que R=CN, se aisló - por primera vez como subproducto de la obtención de la α -cloro- α -cianacetona por cloración del 5-metilisoxazol (37), tal como se - muestra en el siguiente esquema:



3. EXPOSICION Y DISCUSION
DE RESULTADOS

3.A. 2-AMINO-4-CIANO-3,5-DIARILFURANOS

La síntesis de estos compuestos se ha planteado, tal como se ha expuesto en la introducción, como una adición de ácido cianhídrico a un α -benzoílcinamonitrilo, seguida de ciclación intramolecular del 4-cetonitrilo intermedio formado.

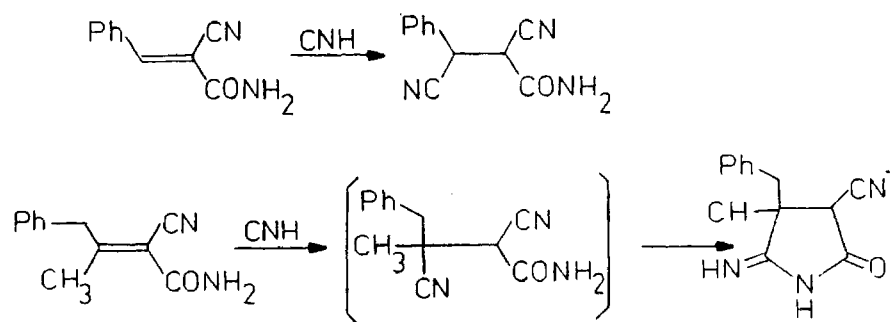
Previamente a la discusión de la síntesis propiamente dicha, se incluye un apartado dedicado a la bibliografía de la adición de ácido cianhídrico a compuestos carbonílicos y a nitrilos α,β -insaturados, y otro a la síntesis de los productos de partida, benzoílacetonitrilos y α -benzoílcinamonitrilos.

3.A.1. ADICION DE ACIDO CIANHIDRICO A NITRILOS Y A COMPUESTOS CARBONILICOS α,β -INSATURADOS.

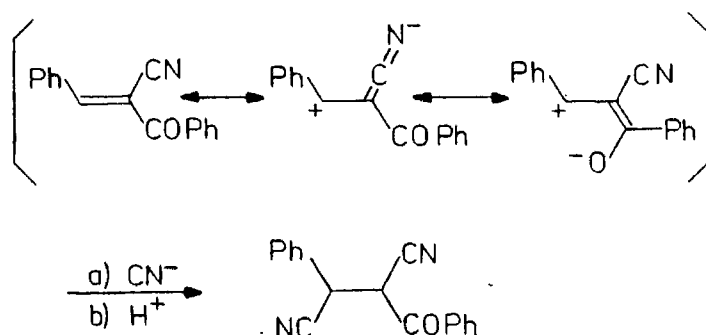
Estos productos dan con facilidad la adición de Michael de ácido cianhídrico, conduciendo generalmente a productos de ca-

dena abierta.

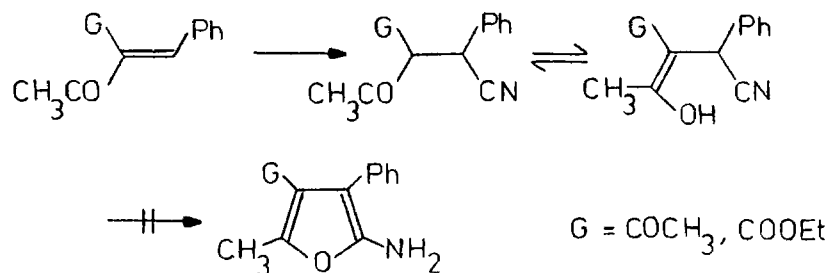
Así, se halla descrita la adición a ácidos alquilidencianacéticos (38) y a sus esteres (39), a esteres alquilidenmalónicos (40), al óxido de mesitilo y al bencilidenfenilacetónitrilo (41), al ciclohexilidenfenilacetónitrilo (42), a arilidenmalononitrilos (43,44) al bencilidenacetilacetato de etilo y a la bencilidenacetilacetona (45), a la bencilidenacetofenona (26), etc. La adición a la bencilidencianacetamida conduce al producto abierto, mientras que la adición a la β -bencil- α -ciano- β -metilacrilamida lo hace a una cianoiminopirrolidinona (46).



En nuestro caso, la síntesis de 2-aminofuranos prevista supone la adición de ácido cianhídrico a un α -benzoflcinamonitrilo. Estos compuestos presentan en la molécula dos grupos fuertemente electroatrayentes, que crean una fuerte densidad de carga positiva en el carbono etilénico situado en β respecto a ambos. Es de esperar, por lo tanto, que la adición se produzca con facilidad.



En cuanto al segundo paso previsto, es decir, al ataque intramolecular del hidroxilo enólico al grupo nitrilo en β , hay que hacer notar que, aunque no se produce, sería también posible en los aductos procedentes de la bencilidenacetilacetona y del bencilidenacetilacetato de etilo. Ambos aductos poseen, en efecto, un grupo electroatrayente que puede estabilizar por conjugación la forma enólica correspondiente.



3.A.2. SINTESIS DE PRODUCTOS DE PARTIDA

α -Benzoflcinamonitrilos

Estos productos se obtienen con facilidad por condensación de tipo Knoevenagel de aldehídos aromáticos y benzoílacetonitrilos. La mayoría de los sintetizados en este trabajo han sido preparados con anterioridad por Kaufman (47), Drapkina y col. (48) y Quinteiro y col. (7,8).

Las condiciones experimentales descritas en la bibliografía varían ligeramente en cuanto al catalizador básico empleado o a la temperatura de reacción. Nosotros hemos adoptado un método general, satisfactorio en todos los casos, consistente en la condensación de cantidades equimoleculares de ambos reactivos, en un disolvente alcohólico (metanol o etanol), en presencia de cantidades catalíticas de piperídina, tal como se describe en la parte experimental.

Los α -benzoflcinamonitrilos obtenidos se han recogido en la tabla I.

Benzoflacetonitrilos

Los procedimientos descritos en la bibliografía para la síntesis de estos productos son numerosos. El método más útil es, sin duda, el basado en la acilación del acetonitrilo mediante ésteres. Los medios de reacción y catalizadores utilizados han sido alcohol/alcóxido (49,50), o más recientemente amiduro sódico en éter (51) o en amoníaco líquido (52,53).

En nuestros trabajos hemos utilizado, en todos los casos el procedimiento original de Eby y Hauser (53), que parte de

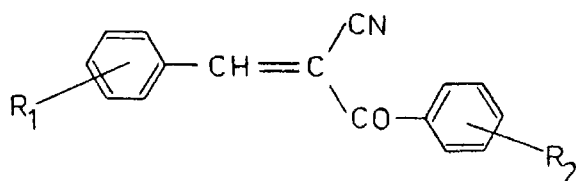
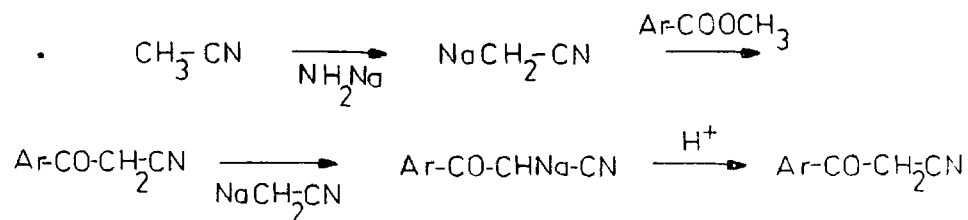


TABLA I

Comp.	R ₁	R ₂	Rend. %	p. f. °C
II a	H	H	80	83-4
II b	p-Cl	H	77	103-4
II c	H	p-Cl	76	131-2
II d	p-MeO	H	75	102-3
II e	H	p-MeO	77	98-9
II f	o-Cl	H	70	120-1
II g	H	p-N(CH ₃) ₂	94	151-3
II h	H	p-Me	80	95-6
II i	3,4-O-CH ₂ -O-	H	93	136-7
II j	p-MeO	p-MeO	97	137-8

acetonitrilo, amido sódico y ester en proporciones molares 2:2:1. Los autores justifican esta relación, que ha demostrado ser la idónea, mediante el siguiente esquema de reacción:



Los rendimientos alcanzados con esteres aromáticos son -
excelentes y los productos brutos obtenidos poseen la suficiente
pureza como para usarse en síntesis posteriores sin necesitar nin
gún tipo de tratamiento. Los benzoflacetonitrilos obtenidos se re
lacionan en la tabla II.

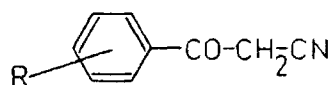


TABLA II

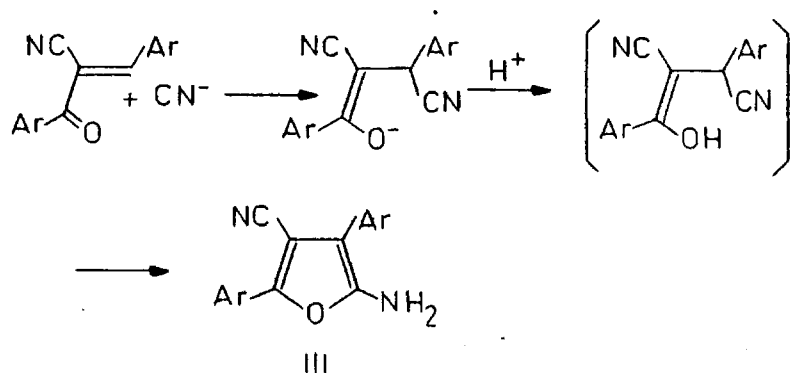
Comp.	R	Rend. %	p. f. °C
I a	H	86	80-1
I b	p-Me	80	104-5
I c	p-MeO	78	129-30
I d	p-Cl	93	127-9
I e	p-N(CH ₃) ₂	91	171-2

3.A.3. SINTESIS DE 2-AMINO-4-CIANO-3,5-DIARILFURANOS

3.A.3.1. Condiciones experimentales y generalidad de la reacción.

La adición de cianuro potásico en solución acuosa concen
trada a los α-benzoflacetonitrilos en suspensión alcohólica pro
voca la rápida solubilización de éstos. Puesto que la masa de re-

acción puede diluirse con agua sin que se produzca ninguna insolubilización, es probable que la especie presente en ella sea el enolato del 4-cetonitrilo intermedio. La acidulación del medio provoca la liberación del enol y su inmediata ciclación. El 2-amínofurano se separa en forma de masa gomosa que se endurece con el tiempo.



Los productos brutos obtenidos son completamente puros por cromatografía en capa fina, presentando una intensa fluorescencia a la radiación UV de $\lambda = 366$ nm.

La confirmación de la estructura propuesta se ha llevado a cabo por métodos espectroscópicos y químicos (formación de aductos Diels-Alder con anhídrido maléico), tal como se expone en los siguientes apartados.

Los 2-amino-4-ciano-3,5-diarilfuranos obtenidos se relacionan en la Tabla III.

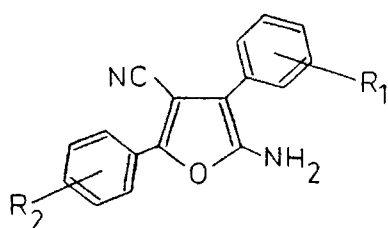


TABLA III

Comp.	R ₁	R ₂	Rend. %	p. f. °C
III a	H	H	91	108-10
III b	p-Cl	H	92	133-34,5
III c	H	p-Cl	97	164-6
III d	p-MeO	H	94	151-3
III e	H	p-MeO	95	159-61
III f	O-Cl	H	96	102-4
III g	H	p-N(CH ₃) ₂	86	164-6
III h	H	p-Me	91	126-7
III i	3,4-O-CH ₂ -O-	H	98	151-3
III j	p-MeO	p-MeO	93	151-3

3.A.3.2. Estudio espectroscópico de los 2-aminofuranos.

Espectros IR

En los espectros IR de los 2-aminofuranos sintetizados aparecen dos bandas, una entre 3320 y 3360 cm⁻¹ y otra entre 3420 y 3460 cm⁻¹ que se atribuyen a las tensiones simétrica y antisimétrica de los grupos amino primarios.

La banda intensa situada a 1620-1640 cm⁻¹ la atribuimos,

de acuerdo con Gewald (33), a la flexión del grupo amino. El grupo ciano conjugado con el anillo aromático produce una banda fina e intensa situada entre 2220 y 2240 cm^{-1} .

Otras bandas menos intensas, situadas unas alrededor de 1600 cm^{-1} y otras a frecuencias algo menores, se atribuyen a las tensiones de los dobles enlaces furánicos y al esqueleto aromático.

En la tabla IV se recogen las frecuencias a que aparecen las principales bandas de los furanos sintetizados.

TABLA IV (*)

Comp.	R ₁	R ₂	NH ₂ st.	CN	NH ₂ fl.
III a	H	H	3370 3460	2220	1630
III b	p-Cl	H	3360 3450	2230	1630
III c	H	p-Cl	3360 3450	2230	1630
III d	p-MeO	H	3360 3440	2220	1630
III e	H	p-MeO	3340 3460	2220	1630
III f	O-Cl	H	3350 3460	2220	1640
III g	H	p-N(CH ₃) ₂	3340 3160	2200	1625
III h	H	p-Me	3350 3440	2220	1630
III i	3,4-O-CH ₂ -O-	H	3330 3420	2240	1630
III j	p-MeO	p-MeO	3320 3450	2230	1640

(*) Todos los valores están expresados en cm^{-1} .

Espectros de ^1H -RMN

Se han registrado los espectros de los compuestos III e, III g, III i y III j, en DMSO-d_6 . Los desplazamientos de los protones de cada uno de ellos, se recogen en la tabla V. Las señales anchas que aparecen entre 5,97 y 6,35 ppm, atribuidas a los protones de los grupos $-\text{NH}_2$, desaparecen por adición de ácido trifluoracético.

TABLA V (*)

Comp.	H aromát.	NH_2	otros
III e	7,7-6,8 (m,9H)	6,20 (a,2H)	3,73 (s,3H,-OCH ₃)
III g	7,5-6,5 (m,9H)	5,97 "	2,88 (s,6H,-N(CH ₃) ₂)
III i	7,9-6,9 (m,8H)	6,35 "	6,05 (s,2H,-O-CH ₂ -O-)
III j	7,6-6,8 (m,8H)	5,98 "	3,68;3,70 (s,s;3+3H; -OCH ₃)

s: singlete

m: multiplete

a: señal ancha

(*) Los valores de los desplazamientos
químicos están expresados en escala δ .

Espectros de masas

Únicamente se ha registrado el espectro de III a. El pico base coincide con el molecular: $m/e = 260$ (M,100%). Otros picos de intensidad igual o superior al 5% son: $m/e = 261$ (M+1,20%) 259 (5%), 232 (5%), 231 (11%), 216 (11%), 215 (6%), 214 (6%), 155 (M-CO-C₆H₅,8%), 130 (8%), 105 (C₆H₅-CO,14%), 77 (C₆H₅,13%).

Espectros UV

En la tabla VI se hallan recogidos los valores de $\lambda_{\text{máx.}}$ de absorción, coeficiente de extinción ϵ y $\lambda_{\text{máx.}}$ de fluorescencia de los 2-aminofuranos, en solución etanólica.

TABLA VI

Comp.	$\lambda_{\text{máx.abs.}}$	ϵ	$\lambda_{\text{máx.fluor.}}$
III a	362	$2,12 \cdot 10^4$	454
III b	362	$1,44 \cdot 10^4$	452
III c	370	$1,97 \cdot 10^4$	465
III d	364	$2,43 \cdot 10^4$	472
III e	358	$2,08 \cdot 10^4$	446
III f	352	$1,62 \cdot 10^4$	440
III g	*	*	*
III h	357	$1,64 \cdot 10^4$	*
III i	363	$1,53 \cdot 10^4$	475
III j	358	$1,70 \cdot 10^4$	470

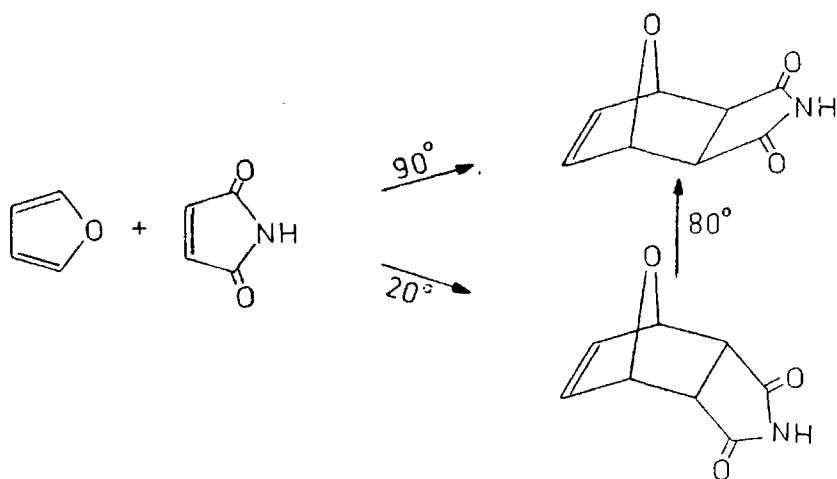
(*) Valores no determinados.

Los valores de $\lambda_{\text{máx.abs.}}$ y $\lambda_{\text{máx.fluor.}}$ están expresados en nm.

3.A.3.3. Formación de aductos Diels-Alder

La molécula de furano contiene un sistema de dobles enla-
ces conjugados en configuración "cis", que puede ser considerado
como muy similar al del ciclopentadieno. Es por lo tanto posible
que los furanos puedan asumir el papel de dienos en cicloadicio-
nes 4+2 del tipo Diels-Alder. Si se tiene en cuenta, sin embargo,
la presencia del heteroátomo es de esperar que estas reacciones -
presenten caracteres especiales que las diferencien de las de los
dienos alifáticos o carbocíclicos.

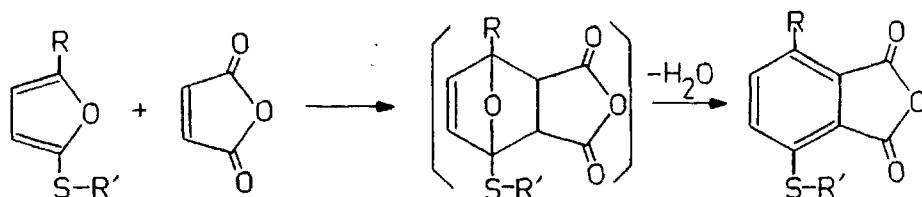
En la bibliografía, se han estudiado entre otras (54), -
las reacciones del furano o de algún derivado con anhídrido maléi-
co (55,56,57,58), maleinimida (59), 1,2-deshidrobenceno (60,61, -
62), fumaronitrilo (63), diazaquinonas (64,65), acetileno (66), -
etc. La estereoquímica de la reacción es, en ocasiones, variable,
dependiendo del medio o de la temperatura de reacción.



Estos aductos con puente oxigenado "endo" son relativamente inestables, descomponiéndose a temperatura ambiente mediante un proceso concertado (67,68), y regenerando los productos de partida.

Las reacciones de los furanos con derivados del ácido acetilendicarboxílico han sido también muy estudiadas. En general conducen a mezclas complejas de bisaductos e incluso, en algunos casos, a trisaductos (66,69,70,71).

Especial interés revisten las reacciones de los alquil-(α -furi)-sulfuros (72) y de los 2-amino-3-ciano-4,5-diarilfuranos (33). Estos procesos, en vez de conducir a los correspondientes anhídridos 3,6-endoxo-1,2,3,6-tetrahidroftálicos, conducen a anhídridos ftálicos por aromatización espontánea.



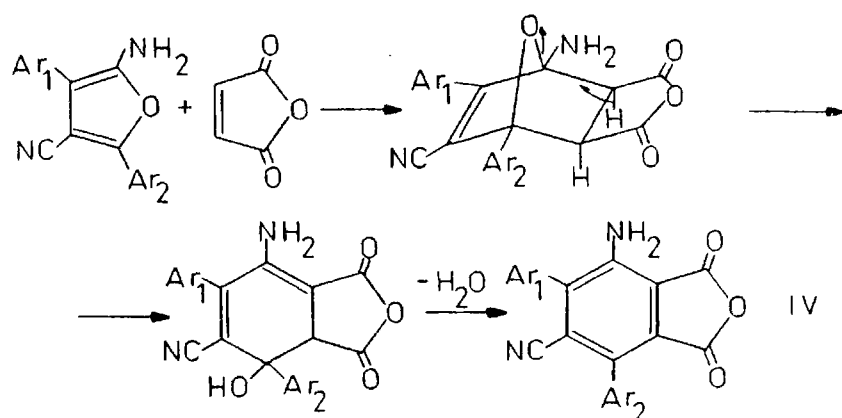
Como se ha podido comprobar, el comportamiento diénico de los furanos en reacciones de tipo Diels-Alder es general. Sin embargo, sólo raramente el aducto inicialmente formado pierde agua aromatizándose.

En nuestro caso, con objeto de comprobar por vía química la existencia de los dobles enlaces conjugados propios de los 2-amino-4-cianofuranos, se ha procedido a su reacción con anhídri

do maléico. La reacción parece estar en casos similares (33), fuertemente influenciada por el disolvente en que se lleva a cabo. En general, el dimetilsulfóxido es el disolvente más satisfactorio, e incluso, en algunos casos, imprescindible.

La reacción se llevó a cabo, vistos los antecedentes, en dimetilsulfóxido, con un gran exceso molar de anhídrido maléico, y a temperatura ambiente, tal como se describe en la parte experimental de esta memoria.

En todos los casos ensayados se formaron los correspondientes anhídridos 3-amino-5-ciano-4,6-diarilftálicos, con rendimientos variables entre el 50 y el 90%. La reacción puede interpretarse según el esquema siguiente:



Todos los compuestos de este tipo sintetizados, recogidos en la tabla VII, presentan en disolución una fuerte fluorescencia amarillo-verdosa. Se purifican por recristalizaciones sucesivas y por sublimación final a vacío.

Sus datos espectroscópicos, expuestos a continuación, confirman la estructura de anhídridos 3-aminoftálicos propuesta.

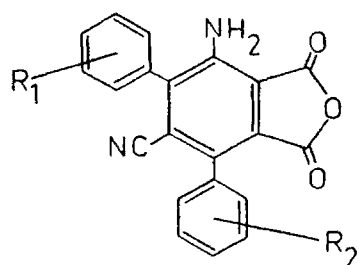


TABLA VII

Comp.	R ₁	R ₂	Rend. %	p. f. °C
IV a	H	H	54	260-1
IV b	p-Cl	H	73	274-5
IV d	p-MeO	H	53	205-6
IV f	o-Cl	H	66	184-5
IV h	H	p-Me	67	194-5
IV j	p-MeO	p-MeO	87	246-8

Estudio espectroscópicoEspectros IR

En los espectros IR de los anhídridos 3-aminofálticos se observan entre 3300 y 3500 cm^{-1} las bandas correspondientes a las vibraciones de tensión del grupo amino primario. Las bandas de flexión aparecen a 1630 cm^{-1} aproximadamente.

La banda de grupo ciano conjugado es intensa, y aparece entre 2220 y 2240 cm^{-1} .

La absorción del grupo carbonilo produce dos bandas intensas entre 1750 y 1830 cm^{-1} , separadas entre sí por unos 70 cm^{-1} .

Aparecen, así mismo, las bandas del esqueleto aromático entre 1400 y 1600 cm^{-1} y las de sustitución en los anillos entre 700 y 900 cm^{-1} .

Las bandas que aparecen entre 1100 y 1300 cm^{-1} pueden atribuirse a las tensiones de los enlaces C-O-C de los anhídridos.

Las frecuencias de las principales bandas de absorción de los anhídridos 3-aminoftálicos sintetizados se recogen en la tabla VIII. Todos los valores están expresados en cm^{-1} .

TABLA VIII

Comp.	NH ₂ st.	CN	CO	NH ₂ fl.
IV a	3490 3380	2230	1825 1755	1630
IV b	3490 3380	2230	1825 1755	1630
IV d	3490 3370	2240	1830 1760	1620
IV f	3450 3340	2230	1830 1760	1625
IV h	3490 3380	2230	1825	1625
IV j	3460 3360	2230	1820 1750	1625

Espectros de ¹H-RMN

Se han registrado los espectros de IV b, IV d y IV h, en DMSO-d₆. Los desplazamientos de los protones de cada uno de ellos se han recogido en la Tabla IX. Las señales anchas, situadas entre $6,31$ y $6,13\text{ ppm}$, debidas al grupo NH₂, desaparecen por adi

ción de ácido trifluoracético.

TABLA IX (*)

Comp.	<u>H</u> aromát.	<u>NH</u> ₂	otros
IV b	7,6-7,2 (m,9H)	6,31 (a,2H)	-----
IV d	7,4-6,8 (m,9H)	6,16 (a,2H)	3,73 (s,3H,-OCH ₃)
IV h	7,5-7,0 (m,9H)	6,13 (a,2H)	2,31 (s,3H,-CH ₃)

(*) Los valores de los desplazamientos químicos están expresados en escala δ .

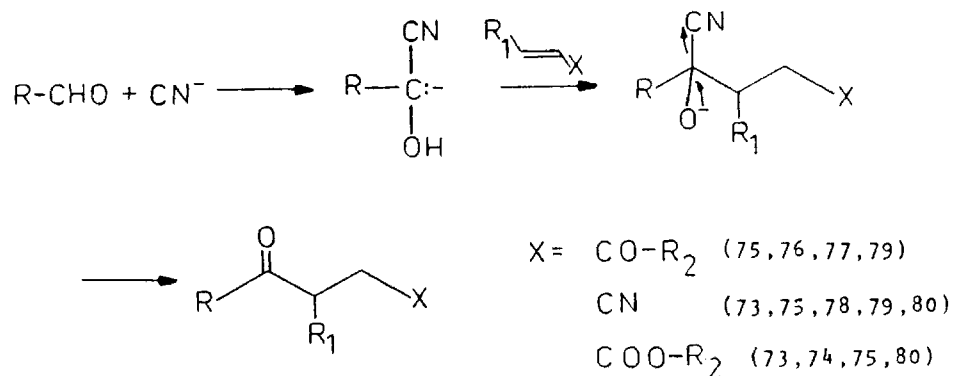
3.B. 2-AMINO-3-CIANO-4,5-DIARILFURANOS

3.B.1. ADICION CATALIZADA DE ALDEHIDOS A NITRILOS

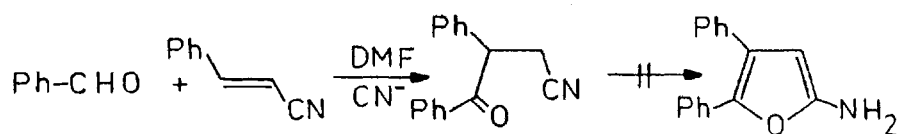
α,β -INSATURADOS

En la segunda parte de este trabajo se pretendía, en un principio, desarrollar un método de síntesis de 2-aminofuranos, - por ciclación de los 4-cetonitrilos obtenidos según el procedimiento de adición catalizada de aldehídos a dobles enlaces activa dos, estudiado por Stetter y col. (27, 73-81).

Esta reacción puede ser considerada como una condensación de tipo benzofínico, catalizada por iones cianuro o por sales de tiazolio, que conduce a γ -dicetonas, 4-cetonitrilos y 4-cetoes-teres. El proceso puede representarse esquemáticamente del modo - siguiente:

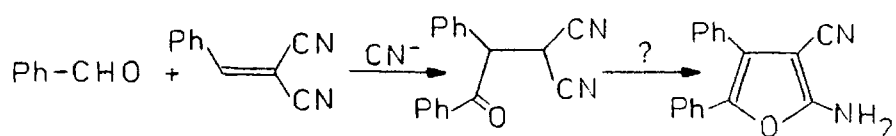


Los aldehídos que intervienen en el proceso pueden ser - aromáticos, carbocíclicos o heterocíclicos, o alifáticos. En este último caso, es imprescindible la utilización de una sal de tiazolio como catalizador, ya que la fuerte basicidad de los iones cloruro provoca preferentemente la condensación aldólica de los aldehídos. En nuestro caso, tiene un interés especial la reacción del benzaldehído con cinamonitrilo, que conduce al 3,4-difenil-4-oxobutironitrilo (80).



Este compuesto es perfectamente estable y no se cicla, - al menos de modo espontáneo, al 2-aminofurano isómero. Esto se debe seguramente a la falta de sustituyentes electroattractores en - el 4-cetonitrilo puesto que, como ya hemos comentado anteriormente, su presencia es imprescindible en la ciclación.

Nuestra hipótesis de partida fue que al llevar a cabo esta reacción, utilizando bencilidenmalononitrilos como nitrilos - α,β -insaturados, los 4-cetonitrilos formados quedarían muy bien - funcionalizados para poder ciclarse espontáneamente a 2-amino-3-ciano-4,5-diárilfuranos, análogos a los obtenidos anteriormente por Gewald (33) y otros (32,34,35), a partir de benzoínas o halo-desoxibenzoínas y malononitrilo.

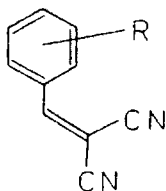


3.B.2. SINTESIS DE PRODUCTOS DE PARTIDA

Los bencilidenmalononitrilos necesarios para poder llevar a cabo las reacciones previstas, se obtienen fácilmente por condensación de tipo Knoevenagel de aldehídos aromáticos y malononitrilo. Los distintos procedimientos descritos en la bibliografía, suponen únicamente variaciones en cuanto al disolvente o al catalizador (43,82). Nosotros hemos empleado en todos los casos, con buenos resultados, el etanol como disolvente y la piperidina como catalizador. Los productos obtenidos figuran en la tabla X.

TABLA X

Comp.	R	Rend. %	p. f. °C
V a	H	89	83-4
V b	p-MeO	96	114-5
V c	p-Me	95	135-6
V d	p-Cl	95	165-6
V e	O-Cl	80	95-6



3.8.3. ESTUDIO DE LA REACCION DE BENCILIDENMALONONITRILOS CON ALDEHIDOS AROMATICOS Y CIANURO POTASICO

3.8.3.1. Identificación de productos de reacción

Al hacer reaccionar cantidades equimoleculares de benzaldehído y bencilidenmalononitrilo, en presencia de una pequeña cantidad de cianuro potásico como catalizador, en condiciones similares a las descritas por Stetter, el 2-aminofurano esperado se forma únicamente en cantidad muy pequeña. Su detección únicamente es posible por cromatografía en capa fina del bruto de reacción, debido a la intensa fluorescencia que este compuesto presenta a la radiación UV de $\lambda=366$ nm. Su completa identificación se llevó a cabo por comparación de su R_f con el de una muestra auténtica del furano, obtenida por el procedimiento de Gewald (33).

También se observa por capa fina del bruto de reacción la presencia de un producto, así mismo minoritario, de intenso color amarillo y de R_f muy superior al del resto de los productos. Tal como se expone más adelante, al tratar de los posibles mecanismos de reacción, este compuesto se identificó como el 2-bencilidenamino-4-ciano-3,5-difenilfurano por comparación de su R_f y de otras propiedades físicas y espectroscópicas con los de una muestra auténtica del mismo obtenida a partir de 2-amino-4-ciano-3,5-difenilfurano (Sección 3.A.) y benzaldehído.

El producto principal de la reacción, aislado del bruto por recrystalización de benceno con escaso rendimiento (<40%), posee una estructura de tipo 5-amino-2,3-dihidrofurano, según se deduce de los datos químicos y espectroscópicos que se comentan en-

este apartado y en los siguientes.

En el espectro IR, en pastilla de BrK, aparecen dos claras bandas de nitrilo; una de ellas, intensa y a 2200 cm^{-1} , se atribuye a un grupo ciano conjugado y la otra, poco intensa y a 2240 cm^{-1} , a un ciano aislado.

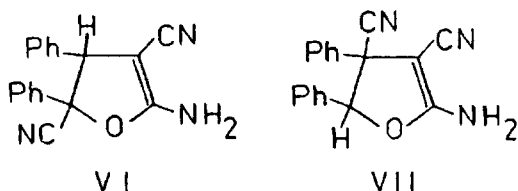
La zona de frecuencias de tensión de -NH_2 es compleja. Esto permite suponer, en principio, la existencia de una agrupación "o-aminonitrilo". En efecto, en varios de los tipos de o-aminonitrilos heterocíclicos sintetizados por nuestro equipo, aparecen, en la zona comprendida entre 3400 y 3100 cm^{-1} , más bandas de las que corresponderían a las tensiones simétrica y antisimétrica del grupo amino; en los 2-amino-4-ciano-3,5-diarilfuranos, en cambio, sólo aparecen las dos bandas esperadas. Este hecho no puede, de ningún modo, generalizarse ya que, como es sabido, algunas aminas primarias como la β -naftilamina presentan también, al realizar el espectro en estado sólido, una zona de tensiones de -NH_2 compleja (83).

El dihidrofurano, calentado por encima de su punto de fusión o a reflujo de quinolefina o etilenglicol, elimina ácido cianhídrico, originando 2-amino-3-ciano-4,5-difenilfurano; este hecho confirma la vecindad de uno de los grupos ciano y del amino y nos fija además la posición relativa de ambos respecto al oxígeno heterocíclico.

En el espectro de masas, el pico base procede del molecular por pérdida de 27 unidades de masa; esta pérdida puede ser atribuida, del mismo modo, a una eliminación de ácido cianhídrico con la consiguiente formación del ión molecular del 2-aminofurano

aromático correspondiente.

En el espectro de ^1H -RMN, registrado en DMSO-d_6 , se observan, además de las señales correspondientes a diez protones aromáticos, otra señal, a 8,12 ppm, ancha, correspondiente a dos protones, que no desaparece por adición de ácido trifluoracético, y que se asigna al grupo $-\text{NH}_2$. La escasa basicidad de estos protones y los datos anteriormente expuestos, hacen posible atribuir al dihidrofurano una estructura de tipo "enamida" (VI o VII).

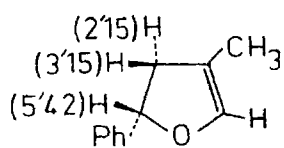


Otras dos señales, a 6,36 y a 5,70 ppm, que integran en conjunto para un protón, se atribuyen, teniendo en cuenta la existencia de dos posibles configuraciones (cis y trans) de los fenilos de las posiciones 2 y 3, a los hidrógenos unidos al anillo heterocíclico.

Según datos aparecidos en la bibliografía para compuestos en cierto modo relacionables con los nuestros (84), sería de esperar, caso de estar el protón en posición 2, que su señal apareciera a valores de δ inferiores o similares a 5,4 ppm (por influencia del fenilo vecinal, en cis o en trans, que el compuesto de referencia no posee). Del mismo modo, de estar el protón en posición 3, su señal debería aparecer, despreciando en primera aproximación otros efectos, a valores de δ algo superiores a 2,15 o 3,15, teniendo en cuenta la influencia del fenilo vecinal en 2, -

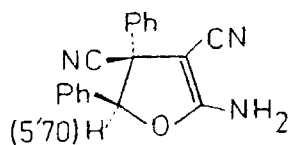
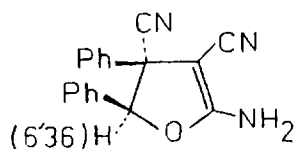
en cis o en trans, y su posición bencílica.

Teniendo en cuenta todos los efectos indicados, los intervalos de aparición de los protones, según su situación en 2 o en 3, deben estar lo suficientemente distanciados como para permitirnos hacer una asignación estructural. En nuestro compuesto, los protones aparecen a 6,36 y 5,70 ppm, lo cual hace suponer que se hallan en posición 2 y que, por lo tanto, su estructura es VII. Esta estructura se ve confirmada posteriormente al estudiar el espectro de ^{13}C -RMN del compuesto (que se discute al realizar el estudio espectroscópico general de los dihidrofuranos), así como los espectros de ^1H -RMN de las lactonas a que conducen los dihidrofuranos por hidrólisis.



Basándonos en el mismo modelo bibliográfico (84), el protón del dihidrofurano con configuración relativa de fenilos trans, debería aparecer, por influencia del fenilo vecinal en cis, a campos más altos que el protón de la otra configuración. Esto nos permite, en nuestro caso,

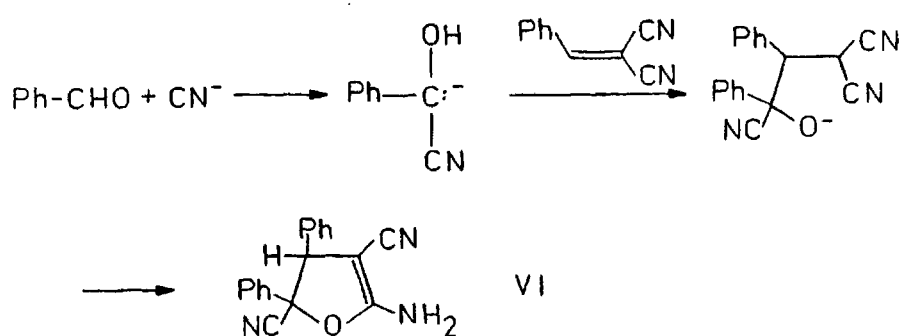
asignar la señal que aparece a 5,70 ppm al protón del dihidrofurano con configuración relativa de fenilos trans, y la que aparece a 6,36, al protón del otro isómero, con configuración relativa de fenilos cis.



3.B.3.2. Mecanismo de reacción

Puesto que la reacción no conduce al 2-amino-3-ciano-4,5-difenilfurano esperado sino a un producto con estructura de 5-amino-2,3-dihidrofurano, es evidente que no transcurre según se había propuesto. Con objeto de explicar este hecho, se estudian a continuación otros posibles mecanismos.

A. Este mecanismo supone que el intermedio formado inicialmente en la condensación, no elimina ión cianuro como es habitual, sino que se cicla espontáneamente a un 5-amino-2,4-diciano-2,3-difenil-2,3-dihidrofurano (VI).

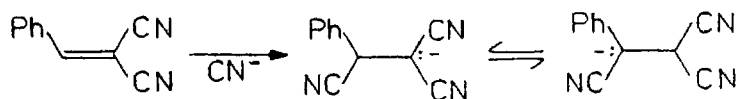


Esta estructura resulta, en principio, compatible con algunos de los datos ya mencionados, tanto espectroscópicos (IR, EM) como químicos (aromatización por eliminación de ácido cianhídrico), pero no está de acuerdo con los datos de $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ y debe ser descartada.

Otros dos posibles mecanismos no consideran una condensación de tipo benzofínico sino que suponen una adición inicial de

cianuro potásico al bencilidenmalononitrilo. Esta reacción conduce a la sal potásica de un 1,1,2-triciano-2-feniletano, de estructura no bien definida (43).

Puesto que existen dos carbonos fuertemente nucleófilos y como consecuencia de la basicidad del ión cianuro del medio, es posible que coexistan dos aniones junto, tal vez, con algo de dianión e incluso estructuras de tipo "nitruro", como las encontradas en compuestos con cierta similitud estructural.

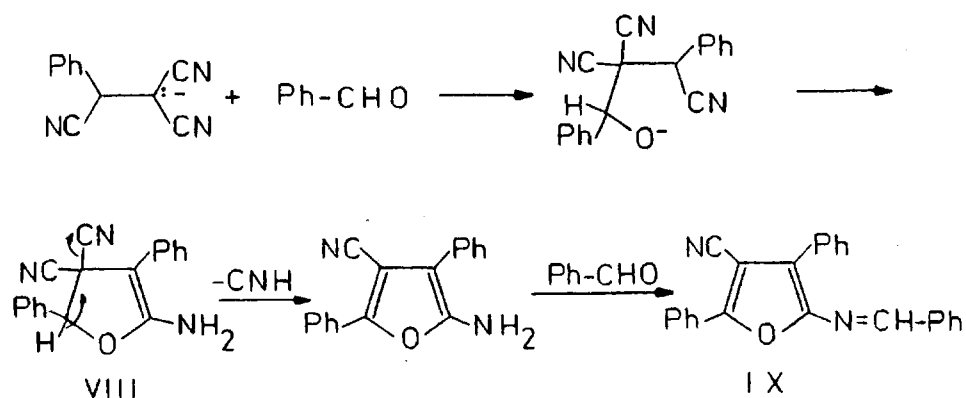


Los aniones de las dos sales representadas dan lugar, por ataque al benzaldehído, a otros dos posibles mecanismos.

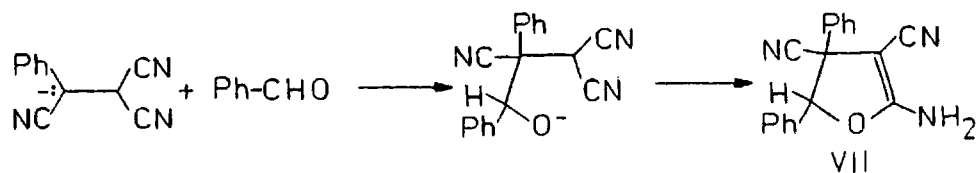
8. Suponiendo que ataca el anión formado en posición 1 (fuertemente nucleófilo por la presencia de los dos grupos ciano), debe formarse un 2,3-dihidrofurano (VIII), con dos grupos ciano geminales, en posición 3. Esta estructura, si bien no es compatible en absoluto con los datos químicos y espectroscópicos que del producto mayoritario de reacción poseemos, permite, en cambio, explicar la formación del 2-bencilidenamino-4-ciano-3,5-difenilfurano, que, como ya hemos indicado, es un subproducto del proceso.

En efecto, la situación geminal de los grupos ciano en 3 origina una fuerte densidad de carga positiva en dicha posición. Esto puede favorecer, tal vez, la eliminación espontánea de ácido

cianhídrico con la consiguiente aromatización. El 2-amino-4-ciano-3,5-difenilfurano así formado, reacciona con el benzaldehído del medio dando la base de Schiff (IX).

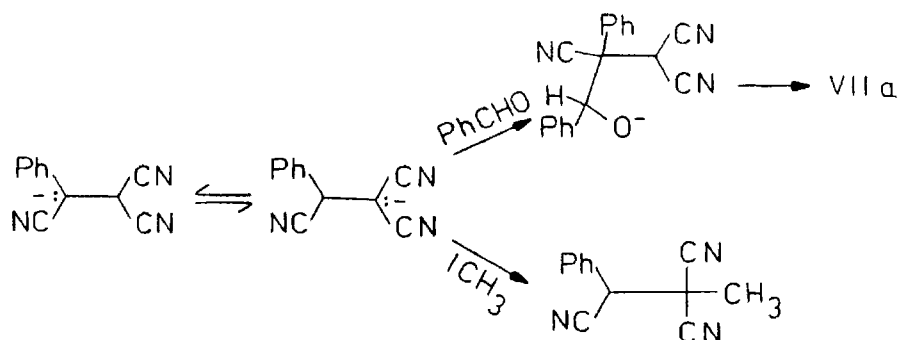


C. Si partimos del anión en posición 2, estabilizado por conjugación con el anillo aromático, se obtiene el dihidrofurano VII, isómero del obtenido en B. Esta estructura es idéntica a la que habíamos deducido para el producto mayoritario de reacción, a partir de datos químicos y espectroscópicos.



Es de destacar el hecho experimental de que la reactividad del anión en 2 frente al benzaldehído, es superior a la del anión en 1. Esto contrasta con que la reacción del 1,1,2-triciano-2-feniletano con yoduro de metilo en medio básico, conduzca ex -

clusivamente al producto metilado en 1 (43).



Aceptando la existencia del equilibrio entre los dos iones mencionados, esto puede interpretarse admitiendo que el anión en 2 es un nucleófilo más duro que el anión en 1. De acuerdo con esto, el primero reaccionará preferentemente con el electrófilo más duro (carbonilo aldehídico), mientras que el segundo lo hará con el más blando (yoduro de metilo).

3.8.3.3. Generalización y condiciones de reacción.

Estereoquímica.

El bajo rendimiento con que se obtuvo el 5-amino-2,3-dihidrofurano en el ensayo inicial se puede atribuir a que el cianuro potásico, supuesto catalizador de la reacción, se puso en cantidad inferior a la estequiométrica. Una vez establecido el mecanismo de formación y comprobada la función del cianuro, la introducción de la cantidad teórica de éste permitió elevar el rendimiento a un 85%.

Por reacción de los bencilidenmalononitrilos recogidos -

en la tabla X con benzaldehídos sustituidos y cianuro potásico, - en DMF, se han obtenido los 5-amino-2,3-dihidrofuranos (VII), indicados en la tabla XII. Los rendimientos obtenidos por este procedimiento se recogen en la columna (a) de dicha tabla.

En estas condiciones, los compuestos VII se forman rápidamente, mientras que los 2-bencilidenamino-4-ciano-3,5-diaryl-furanos (IX) lo hacen progresivamente, al aumentar el tiempo de reacción. La formación de estos últimos puede seguirse por la intensificación del color amarillo que comunican a la disolución.

Experimentalmente se observa que los dihidrofuranos VII f y VII g se forman con mayor rapidez que el resto, evolucionando así mismo más rápidamente la masa de reacción a productos fuertemente coloreados y a resinas. Del mismo modo, los dihidrofuranos de más lenta formación son VII b y VII d, en los que el aldehído que sufre el ataque del carbanión es el anísico.

Estas velocidades de reacción pueden interpretarse admitiendo que los sustituyentes atractores del anillo del bencilidenmalononitrilo (p-Cl, o-Cl), aumentan la reactividad de éste frente a la adición de cianuro y que, los sustituyentes activantes (p-MeO) del aldehído, dificultan el ataque a éste por parte del anión del 1,1,2-tricloro-2-ariletano.

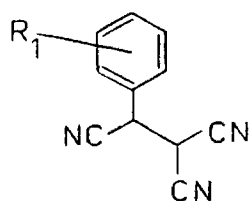
Con objeto de comprobar la formación de los tricianocompuestos intermedios (X), se sintetizaron varios de éstos por adición de ácido clanhídrico a los correspondientes bencilidenmalononitrilos (43). (Tabla XI).

La reacción de estos compuestos con benzaldehídos sustituidos, en DMF y en presencia de piperidina como catalizador, per-

mite sintetizar los mismos dihidrofuranos VII, con rendimientos - similares a los obtenidos a partir de bencilidenmalononitrilos - (Tabla XII, columna (b)).

Si la reacción se lleva a cabo en etanol o metanol, a reflujo, la mezcla de reacción es mucho más compleja. Parte del dihidrofurano se separa cristalizado y el resto se puede aislar por cromatografía en columna. El rendimiento global, recogido en la - Tabla XII, columna (c) es, en este caso, menor que el obtenido - en las condiciones descritas anteriormente.

TABLA XI



Comp.	R ₁	Rend. %	p. f. °C
X a	H	90	124-5
X b	p-MeO	95	122-3
X c	p-Me	95	101-3
X d	p-Cl	85	108-9

La estereoquímica de los dihidrofuranos es variable, dependiendo del método utilizado para llevar a cabo su síntesis. La reacción en las condiciones (a) conduce, en los casos de VII a, - VII c, VII d, VII g y VII e, a mezclas de isómeros (cis- y trans-fenilo), aproximadamente al 50%. De los correspondientes brutos - de reacción se puede, en el caso de VII d y VII g, aislar los isómeros "trans-fenilo" mediante sucesivas recrystalizaciones. En el caso de VII b y VII f se obtiene un bruto de reacción que única -

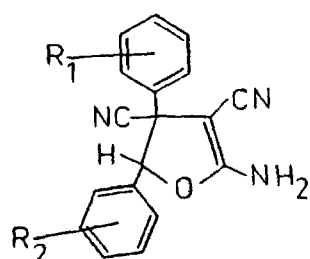


TABLA XII

Comp.	R ₁	R ₂	Rend. %			p. f. °C (d)
			a	b	c	
VII a	H	H	85	80	40	204-6 (*) 181-3 (**)
VII b	H	p-MeO	91	--	38	177-9 (*)
VII c	p-MeO	H	80	--	--	181-2 (**)
VII d	p-MeO	p-MeO	70	75	--	172-3 (*)
VII e	p-Me	H	83	80	--	186-8 (**)
VII f	p-Cl	H	86	--	42	196-7 (*)
VII g	o-Cl	H	45	--	--	225-6 (*)

Notas: (*) Punto de fusión del isómero "trans-fenilo"

(**) Punto de fusión de la mezcla de isómeros "cis- y trans-fenilo" al 50%.

(d) Punto de fusión con descomposición.

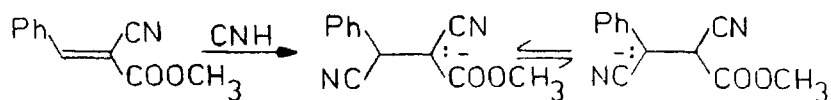
mente contiene pequeñas cantidades de isómero "cis-fenilo", que se elimina fácilmente por recristalización.

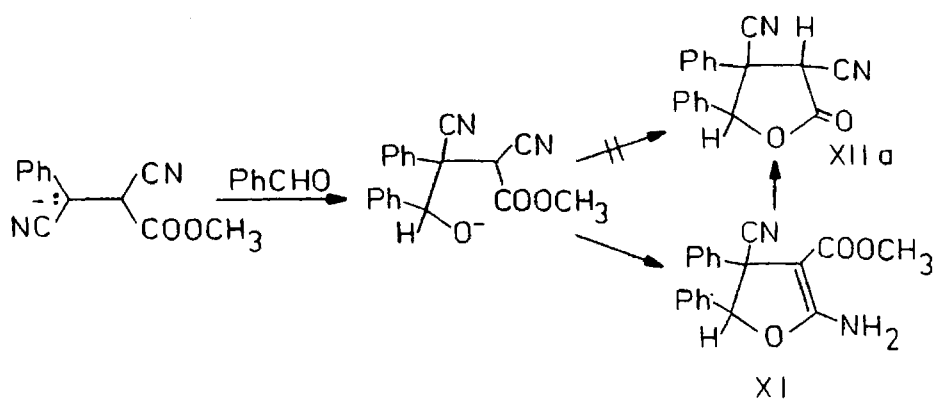
La reacción en las condiciones (b) conduce así mismo, en los casos ensayados, a una mezcla de isómeros al 50%.

Finalmente, la reacción en las condiciones (c) conduce a isómeros "trans-fenilo" puros (mezcla racémica). Estos, al ser termodinámicamente más estables, se forman con preferencia al operar a temperatura de reflujo.

La reacción de cantidades equimoleculares de benciliden-cianacetato de metilo, benzaldehído y cianuro potásico, en DMF, conduce a una mezcla de la α -ciano- γ -butírolactona XII a (10%) y del 5-amino-4-carbometoxi-2,3-dihidrofurano XI (15%), fácilmente separables por la solubilidad de la primera en medio básico.

Puesto que, cuando un intermedio puede ciclarse por ataque de un -OH a un resto ester o a un resto nitrilo, parece tener preferencia la primera posibilidad (29,30), es posible que el producto formado inicialmente en la reacción sea XI, y que XII a se forme mediante una transposición (de 5-amino-4-alcoxicarbonil-2,3-dihidrofurano a α -ciano- γ -lactona) del tipo de las estudiadas por Korte y Trautner (85).





En este caso no se observa ningún producto de reacción - derivado del anión en 1 del 1,2-diciano-1-carbometoxi-2-fenileta- no intermedio; ambos productos de reacción proceden del anión en posición 2.

Respecto a la estereoquímica de XI, el bruto de reacción contiene únicamente un producto, al que se le atribuye configura- ción "trans-fenilo" en virtud del desplazamiento de H_2 ($\delta = 5,40$).

La estereoquímica de XIIa se discute en la sección 3.8. 4., al tratar de las lactonas a que conduce la hidrólisis de los 5-amino-2,3-dihidrofuranos.

3.B.3.4. Estudio espectroscópico

Espectros IR

Los espectros IR de los compuestos VII se han registrado en pastilla de BrK.

En todos ellos se observan varias bandas, bastante inten- sas, entre 3400 y 3160 cm^{-1} , que se atribuyen a las tensiones de los enlaces N-H. Las bandas de flexión correspondientes aparecen

hacia 1600 cm^{-1} .

Entre 2200 y 2180 cm^{-1} aparecen las bandas de absorción de los grupos nitrilo conjugados, muy intensas, y entre 2230 y 2230 cm^{-1} , las de los grupos ciano aislados en posición 3.

Las bandas intensas que aparecen hacia 1650 cm^{-1} se asignan a las tensiones de los enlaces $\text{C}=\text{C}$. Puesto que tanto estas tensiones como las flexiones de los grupos $-\text{NH}_2$ aparecen en la misma zona, la asignación se ha hecho de acuerdo con los datos bibliográficos del 5-amino-4-carbetoxi-2,3-dihidrofurano (86), en los que se atribuye la banda situada a frecuencia superior, algo más intensa, a la tensión $\text{C}=\text{C}$.

La situación de las principales bandas de absorción se ha recogido en la Tabla XIII.

Espectros de ^1H -RMN

Los espectros se han registrado utilizando $\text{DMSO}-d_6$ como disolvente.

En la Tabla XIV se dan los desplazamientos (en escala δ) de los protones de los isómeros "trans-fenilo" puros, en los casos en que ha sido posible su aislamiento.

En la Tabla XV se recogen los desplazamientos de los protones de las mezclas de isómeros "cis-" y "trans-fenilo", contenidas en los brutos de reacción. Como se ha discutido en la sección 3.B.3.1., los protones en posición 2 (H_2) aparecen a campos más bajos en las configuraciones "cis" que en las "trans-fenilo". Esto se debe al efecto apantallante que sobre los hidrógenos de las

segundas ejercen los fenilos vecinales en "cís".

TABLA XIII (**)

<u>Comp.</u>	<u>NH₂ st.</u>	<u>C=C st.</u>	<u>CN conj.</u>	<u>CN aislado</u>
VII a	3160,3210 3260,3325 3400	1660	2200	2240
VII b	3190,3220 3280,3320 3380	1650	2190	2240
VII c	3190,3230 3290,3340 3410	1660	2190	2240
VII d	3170,3220 3290,3330 3450	1650	2190	2240
VII e	3190,3220 3280,3330 3380	1665	2200	2250
VII f	3160,3200 3260,3330 3400	1665	2200	2230
VII g	3170,3200 3260,3310 3370	1650	2180	2240
XI (*)	3470,3260 3120	1620	----	2235

(*) Tensión -COOCH₃ conj.: 1665 cm⁻¹.

(**) Todos los valores están expresados en cm⁻¹.

TABLA XIV (*)

Comp.	<u>H</u> ₂	<u>NH</u> ₂	<u>H</u> aromát.	otros
VII a	5,75 (s, 1H)	8,12 (a, 2H)	7,6-7,0 (10H)	-----
VII b	5,51 "	7,90 "	7,5-6,7 (9H)	3,71 (s, 3H, -OCH ₃)
VII d	5,43 "	7,85 "	7,5-6,6 (8H)	3,68; 3,71 (s, s; 6H; -OCH ₃)
VII f	5,61 "	7,98 "	7,6-6,9 (9H)	-----
VII g	5,71 "	8,00 "	7,5-7,2 (9H)	-----
XI	5,40 "	7,56 "	7,3-6,8 (10H)	3,35 (s, 3H, -COOCH ₃)

(*) Todos los desplazamientos químicos están expresados en escala δ .

TABLA XV (#)

Comp.	\underline{H}_2 (*)	\underline{H}_2 (**)	\underline{NH}_2	\underline{H} aromat.	otros
VII a	6,36 (s, 1/2H)	5,70 (s, 1/2H)	8,12 (a, 2H)	7,7-7,1 (10H)	-----
VII b	6,26 (s; 0,3H)	5,60 (s; 0,7H)	7,90 "	7,5-6,7 (9H)	3,78; 3,63 (s, s; 3H; -OCH ₃)
VII c	6,13 (s, 1/2H)	5,50 (s, 1/2H)	7,85 "	7,4-6,5 (9H)	3,70; 3,55 (s, s; 3H; -OCH ₃)
VII d	6,20 "	5,52 "	8,00 "	7,5-6,6 (8H)	3,78; 3,81/3,65; 3,67 (s, s; s, s; 6H; -OCH ₃)
VII e	6,13 "	5,48 "	7,80 "	7,5-6,6 (9H)	3,23; 3,20 (s, s; 3H; -CH ₃)
VII f	6,26 (s) ***	5,61 (s, 1H)	7,98 "	7,6-6,9 (9H)	-----
VII g	6,33 (s, 1/2H)	5,71 (s, 1/2H)	8,00 "	7,5-7,2 (9H)	-----

5

(*) Desplazamiento en el isómero "cis-fenilo" (bruto de reacción).

(**) Desplazamiento en el isómero "trans-fenilo" (bruto de reacción).

(***) El bruto de reacción sólo contiene trazas de isómero "cis-fenilo".

(#) Todos los desplazamientos químicos están expresados en escala δ .

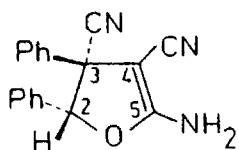
Espectros de ^{13}C -RMN

Únicamente se ha registrado el espectro de VII a (isómero "trans-fenilo" puro), en DMSO. Las asignaciones realizadas no se han podido confirmar por falta de modelos adecuados en la bibliografía consultada (87,88).

La señal que aparece a campo más bajo, 168,10 ppm, se asigna a C_5 . Teniendo en cuenta que C_2 (o C_5) del furano aparece a 142,80 ppm, no es sorprendente el campo a que aparece C_5 del dihidrofurano, dados los efectos desapantallantes del grupo $-\text{NH}_2$ que soporta y del grupo $-\text{CN}$ situado sobre el carbono contiguo.

Entre las señales atribuibles al resto de los carbonos del ciclo ($\delta = 91,16$, $58,45$ y $54,82$), se asigna fácilmente la primera a C_2 por aparecer a campo más bajo (efecto del heteroátomo contiguo). Además, C_2 debe soportar el único protón del anillo ya que su señal se desdobra al registrar el espectro "off resonance".

Las otras dos señales son, evidentemente, las de C_3 y C_4 pero no disponemos de datos suficientes como para realizar la asignación concreta de cada una de ellas. El que la señal de C_4 aparezca a campo tan alto, a pesar de ser etilénico, se puede ex-



VII a

plicar por el efecto apantallante del grupo ciano que soporta y por los efectos, también apantallantes de los grupos $-\text{NH}_2$ y $-\text{O}-\text{R}$ situados sobre el carbono vecino C_5 .

Las señales a $\delta = 118,44$ y $\delta = 116,54$

se pueden asignar a los grupos $-CN$ de las posiciones 3 y 4. Puesto que la diferencia entre las zonas de aparición de los nitrilos aislados y conjugados es insignificante, no nos es posible hacer una asignación concreta.

A $\delta=135,40$ y $\delta=133,25$ aparecen las señales de los carbonos aromáticos "hipso" y, a campos algo más altos, $\delta=129,18-125,90$ el resto de los carbonos bencénicos.

Espectros de masas

Se han registrado los espectros de VII a y VII d, ambos isómeros "trans" puros. Los picos moleculares confirman la masa prevista, y los picos base proceden de aquellos por pérdida de 27 unidades de masa, probablemente ácido cianhídrico.

VII a: Picos de intensidad igual o superior al 10%: 288- (M+1, 17%), 287 (M, 73%), 286 (55%), 270 (14%), 269 (28%), 261 - (25%); 260 (M-CN H , 100%), 259 (12%), 244 (32%), 243 (77%), 242 - (18%), 241 (13%), 217 (28%), 216 (37%), 215 (11%), 214 (13%), 180 (18%), 165 (12%), 155 (14%), 154 (15%), 127 (14%), 107 (31%), 105 (12%), 89 (13%), 80 (15%), 79 (19%), 78 (25%), 44 (38%).

VII d: Picos de intensidad igual o superior al 5%: 347 - (M, 7%), 321 (23%), 320 (M-CN H , 100%), 306 (8%), 305 (36%), 304 - (21%), 303 (24%), 289 (6%), 277 (10%), 262 (8%), 261 (7%), 195 - (15%), 190 (6%), 160 (7%), 137 (9%), 135 (9%), 77 (6%).

3.B.4. HIDROLISIS DE 5-AMINO-2,3-DIHIIDROFURANOS A

γ -BUTIROLACTONAS

La hidrólisis suave de los 5-amino-2,3-dihidrofuranos VII en ácido clorhídrico acuoso-etanólico conduce a las γ -butirolactonas sustituidas XII. Este tipo de reacciones hidrolíticas ha sido ampliamente estudiado en el caso de enaminonitrilos carbocíclicos, heterocíclicos y alifáticos, y conduce a compuestos α -cianocarbonílicos con excelentes rendimientos (89). Esta facilidad de hidrólisis era atribuida, precisamente, a una supuesta estructura de tipo α -iminonitrilo, totalmente descartada hoy en día en virtud de los datos espectroscópicos.

Mediante este procedimiento se han sintetizado las γ -butirolactonas relacionadas en la Tabla XVI.

La estructura propuesta se ha confirmado por datos químicos y espectroscópicos. En efecto, en el espectro IR, las características más marcadas son la desaparición de las bandas propias de $-\text{NH}_2$ y $-\text{CN}$ conjugado de los 5-amino-2,3-dihidrofuranos de partida y la aparición de una banda intensa de γ -lactona hacia 1800 cm^{-1} .

Los estudios de RMN son muy interesantes debido a que, - dado el predominio total de la forma carbonílica sobre la enólica en este tipo de compuestos, la aparición de un nuevo protón en posición 2 permite, por estudios de acoplamiento, distinguir con facilidad la posición, en 3 o en 4, del otro protón y por consiguiente, determinar la estructura de los dihidrofuranos de partida con absoluta seguridad.

En γ -butirolactonas se puede aplicar, para el cálculo de

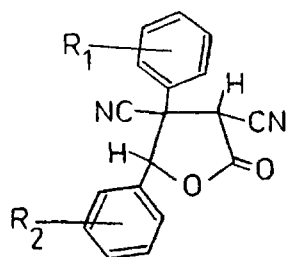


TABLA XVI

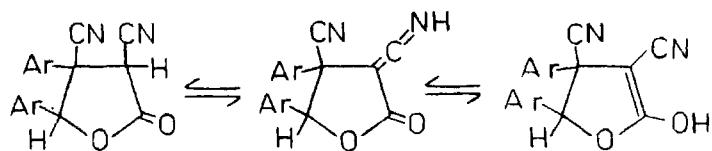
Comp.	R ₁	R ₂	Rend. %	p. f. °C
XII a	H	H	95	182-4
XII b	H	p-MeO	80	160-2
XII c	p-MeO	H	94	182-4
XII d	p-MeO	p-MeO	96	164-6
XII e	p-Me	H	97	190-2
XII f	p-Cl	H	97	192-4
XII g	o-Cl	H	96	167-9

constantes de acoplamiento de protones vecinales, ecuaciones del tipo de la de Karplus. Los valores de las constantes J dependen, naturalmente, de la estereoquímica cis o trans de los protones, estando comprendidas, en general, entre 5 y 10 Hz (90,91,92,93).

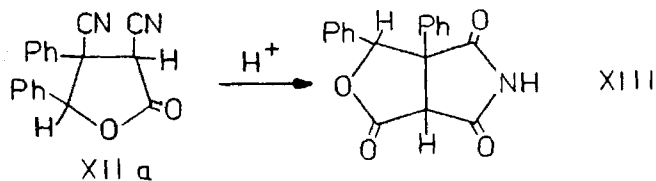
En los espectros de ^1H -RMN de las lactonas se observan claramente dos singletes, dato únicamente compatible con la situación en 2 y en 4 de los protones del anillo.

Los protones en posición 4 aparecen como finos singletes en Cl_3CD , acetona- d_6 y DMSO-d_6 . Los protones en 2 aparecen a cam -

pos más altos, como finos singletes en Cl_3CO y acetona- d_6 , y como señales anchas en DMSO-d_6 . Este efecto puede explicarse admitiendo que el DMSO favorece, de alguna manera, el equilibrio tautomérico entre las formas "lactona" y "5-hidroxí-2,3-dihidrofurano", o más probablemente, entre " α -cianolactona" y " α -ceteniminolactona". De hecho, se ha atribuido en ocasiones al equilibrio "nitilo-cetenimina" la aparición de bandas anómalas en el espectro UV de ciertos dicianoésteres y triciano-compuestos (94,95).



La hidrólisis de XII a en medio ácido acético-ácido sulfúrico acuoso conduce a un compuesto al que, por sus datos espectroscópicos, se le asigna la estructura de imida cíclica XIII.



En IR aparece una banda a 3260 cm^{-1} atribuible a la tensión del enlace N-H; en la zona de tensión del grupo carbonilo - aparecen tres bandas, una a 1820 cm^{-1} , asignable al grupo CO lactónico, y otras dos, a 1765 y 1720 cm^{-1} , debidas a la absorción carbonílica de la imida. La banda situada a menor frecuencia es más intensa que la otra, como es propio de imidas cíclicas.

En el espectro de RMN, registrado en DMSO, aparece un -
singlete a 4,75 ppm, correspondiente a un protón, que se asigna -
al hidrógeno en 5 y otro a 5,85 ppm, que se asigna al protón en 2.
La señal del hidrógeno imídico aparece casi totalmente englobada
en la de los protones aromáticos, multiplete centrado a 7,2 ppm.

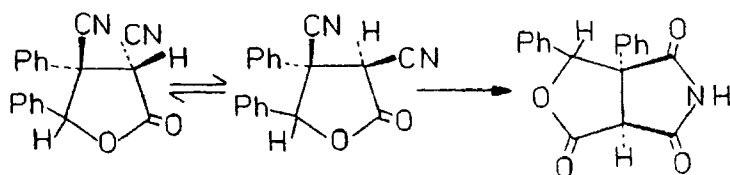
La formación de este compuesto no es sorprendente si se
tiene en cuenta la similitud estructural de la dicianolactona -
XII a y el succinonitrilo. Es conocido el hecho de que diversos
derivados del ácido succínico (dinitrilo, amídonitrilo, etc.), se
ciclan fácilmente, en condiciones hidrolíticas, a succinimida, pu-
diéndose aislar, en algunos casos, productos intermedios (42,46,
96,97,98,99).

Esta hidrólisis constituye una prueba química de gran va-
lor, que confirma que los restos nitrilo de las lactonas se hallan
en posiciones 2 y 3.

De los datos de RMN de las lactonas XII se deduce tam-
bién que, a pesar de proceder, en ocasiones, de mezclas de 5-amino
2,3-dihidrofuranos diastereómeros, son configuracionalmente puras.
El que sólo exista una configuración relativa de grupos ciano pue-
de explicarse por la extraordinaria movilidad del protón en 2, que
hemos atribuido a la tautomería "nitrito-cetenimina". A semejanza
de lo que ocurre en ciertas 3-ciano-2-pirrolidinonas (46), este -
equilibrio podría ocasionar que, a través de él, se favoreciera la
formación de una sola configuración, termodinámicamente más esta-
ble.

En nuestro caso, el que la hidrólisis de la dicianolacto-
na conduzca a una succinimida podría hacer pensar que los grupos -

ciano estuvieran en configuración *cis*. No obstante, también sería posible que estuvieran en *trans*, y que el medio ácido en que se lleva a cabo la reacción favoreciese el equilibrio entre ambas formas. El equilibrio iría desplazándose paulatinamente hacia la configuración *cis*, al ir desapareciendo ésta por formación de la imida cíclica.

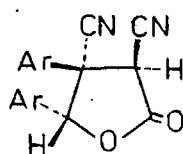


Por comparación de los valores del desplazamiento del H_4 de las lactonas con los de los correspondientes protones de las configuraciones "*cis*-" y "*trans*-fenilo" de los 5-amino-2,3-dihidrofuranos, podría obtenerse alguna información sobre la configuración de los arilos de aquellas. Desgraciadamente, los valores a que aparecen los protones H_4 son intermedios, por lo que no es posible sacar ninguna conclusión.

Mayor información puede obtenerse por comparación de los espectros de RMN de XII a y de XII g en Cl_3CD . Mientras que los protones en 2 presentan un desplazamiento similar en ambas, el protón en 4 aparece a campos mucho más bajos en XII g. Este efecto explicable por la mayor proximidad espacial del cloro en posición "orto" del fenilo en 3 al protón en 4, sólo se puede interpretar, como se puede apreciar fácilmente por construcción del modelo molecular, admitiendo como única configuración posible aquella que posee tanto los grupos arilo como los grupos ciano en "*trans*".

En el resto de las configuraciones debería ocurrir sólo desapantallamiento del protón en 2 (conf. "cis-fenilo", "cis-ciano"), desapantallamiento de ambos (conf. "trans-fenilo", "cis-ciano"), o efectos muy pequeños (conf. "cis-fenilo", "trans-ciano").

Extendiendo este resultado a todas las lactonas XII, puede concluirse que su estereoquímica debe ser la siguiente:



(más su imagen especular)

La hidrólisis del 5-amino-4-carbometoxi-3-ciano-2,3-difenil-2,3-dihidrofurano XI conduce, del mismo modo, a la lactona XIV (p.f.: 140-2 °C; Rend. cuantitativo). Puesto que este producto es configuracionalmente puro, su estereoquímica debe ser análoga a la de las lactonas XII.

En el espectro de RMN de este compuesto, en DMSO- d_6 , aparecen los dos protones del anillo como finos singletes a $\delta=5,85$ (H_4) y $\delta=5,30$ (H_2). La ausencia del ensanchamiento de la señal de H_2 , característica de las lactonas XII, confirma nuestra suposición de que este efecto era debido a la tautomería "nitrilo-cetenimina", que no puede darse en XIV.

Estudio espectroscópico de las γ -butirolactonas

Espectros IR

Se han registrado en pastilla de BrK. La banda de absorción más notable es la de tensión del doble enlace C=O lactónico hacia 1800 cm^{-1} .

Los dos grupos nitrilo presentes en la molécula producen generalmente una sola banda, de escasa intensidad, en la zona comprendida entre 2270 y 2250 cm^{-1} . Únicamente en el espectro de XII g aparecen dos bandas, debidas probablemente al diferente efecto estérico del cloro en "orto" del fenilo en 3 sobre los dos grupos ciano.

También se observan bandas correspondientes al esqueleto aromático, a la sustitución de los anillos y a los enlaces sencillos C-O.

Las tensiones de los grupos CO y CN de las lactonas se recogen en la Tabla XVII. Todos los valores se expresan en cm^{-1} .

TABLA XVII

Espectros de ^1H -RMN

Los espectros se han registrado en DMSO- d_6 , acetona- d_6 o Cl_3CD . Como ya hemos indicado, los protones en posición 2 aparecen como señales anchas al registrar el espectro en DMSO. El espectro de XII g se ha registrado en Cl_3CD únicamente, puesto que en DMSO las señales de H_2 y H_4 aparecen superpuestas a las de los protones aromáticos. Todas las señales de

Comp.	CO	CN
XII a	1800	2260
XII b	"	2250
XII c	"	2260
XII d	1815	2270
XII e	1800	2250
XII f	"	2260
XII g	"	2230 2240
XIV	1785	2260
	1745 (CO ester)	

las γ -butirolactonas se hallan recogidas en la Tabla XVIII.

TABLA XVIII (*)

Comp.	\underline{H}_2	\underline{H}_4	\underline{H} arom.	otros	Disolvente
XII a	6,00 (a, 1H)	6,13 (s, 1H)	6,8-7,7 (10H)	-----	DMSO-d ₆
"	5,63 (s, 1H)	6,13 "	6,8-7,7 "	-----	Acetona-d ₆
"	4,41 "	5,52 "	6,9-7,5 "	-----	Cl ₃ CO
XII b	5,93 (a, 1H)	6,01 "	6,7-7,6 (9H)	3,63 (s, 3H, -OCH ₃)	DMSO-d ₆
XII c	5,83 "	5,98 "	6,7-7,4 "	3,68 (s, 3H, -OCH ₃)	"
XII d	5,90 "	5,98 "	6,7-7,6 (8H)	3,66 (s, 3H, -OCH ₃) 3,72 (s, 3H, -OCH ₃)	"
XII e	5,85 "	6,00 "	6,6-7,5 (9H)	2,27 (s, 3H, -CH ₃)	"
XII f	6,03 "	6,11 "	6,8-7,6 (9H)	-----	"
XII g	4,53 (s, 1H)	6,48 "	6,6-7,4 (9H)	-----	Cl ₃ CO
XIV	5,30 "	5,86 "	6,6-7,5 (10H)	3,58 (s, 3H, -COOCH ₃)	DMSO-d ₆

(*) Todos los desplazamientos químicos están expresados en escala δ .

Espectros de ^{13}C -RMN

Sólo se ha registrado el espectro de XII a en DMSO. La señal de escasa intensidad (no recogida por el registro numérico del aparato) situada aproximadamente a 166 ppm se asigna fácilmente, por el bajo campo a que aparece, al carbono carbonílico de la lactona.

De las señales a 84,6 y 45,8 ppm, ambas desdobladas al registrar el espectro "off resonance", se asigna la primera a C_4 , por estar situada a campo más bajo y la segunda, a C_2 . La señal situada a 59,1 ppm, con la escasa intensidad propia de carbonos no protonados, se asigna a C_3 .

Los carbonos de los grupos ciano, aparecen a 113 y 115 ppm, sin que se pueda asignar ninguna de las señales a un -CN determinado.

Los carbonos de los anillos bencénicos aparecen todos ellos en el intervalo 125,8-130,6 ppm.

Espectros de Masas

Únicamente se ha registrado el espectro de XII a. El pico molecular corresponde a $m/e=288$ (5%) y el pico base a $m/e=105$ (Ph-CO). Otros picos de intensidad superior al 5% son: 287 (M-1, 17%), 261 (M-CN, 16%), 232 (7%), 155 (12%), 154 (27%), 128 (7%), 127 (21%), 107 (33%), 106 (16%), 77 (C_6H_5 , 19%), 51 (8%).

3.B.5. AROMATIZACION DE 5-AMINO-2,3-DIHIDROFURANOS

Los 5-amino-2,3-dihidrofuranos VII se pueden considerar como derivados de los 2-amino-3-ciano-4,5-diarilfuranos, por adi-

ción de una molécula de ácido cianhídrico al doble enlace situado entre las posiciones 4 y 5. Puesto que en la bibliografía se ha encontrado algún caso referible al nuestro, en el que un heterociclo parcialmente saturado elimina espontáneamente ácido cianhídrico, con la consiguiente aromatización (100), y teniendo en cuenta que en el espectro de masas de los 2,3-dihidrofuranos, el pico base procede del molecular por pérdida de 27 unidades de masa, se han realizado diversos intentos de aromatización dirigidos a la síntesis de 2-amino-3-ciano-4,5-diarilfuranos.

En nuestro caso, puesto que los dihidrofuranos VII se aíslan, en ocasiones, como mezcla de diastereómeros, era previsible que la eliminación de CNH fuera más favorable en las configuraciones "trans-fenilo" (que presentan, así mismo, los grupos -CN y -H en trans) que en las "cis-fenilo". Realmente, se comprueba que ambas configuraciones son perfectamente estables por lo que se refiere a dicha eliminación, y no se aromatizan de modo espontáneo.

Descartados los reactivos fuertemente básicos, por su posible efecto sobre el anillo furánico o sobre los sustituyentes, se ha ensayado la aromatización de VII a por calefacción a reflujo con piridina y dietilamina en benceno, tolueno y xileno, así como en piridina pura. Tras períodos de reflujo de 2-3 días, se observa la formación de diversos compuestos coloreados, entre los que se identifica, por cromatografía en capa fina, el 2-bencil-2-amino-4-ciano-3,5-difenilfurano (IX). La mayor parte del producto de partida permanece inalterada.

Posiblemente, el medio básico provoca en cierto grado la

reversión del 2,3-dihidrofurano a los productos de partida, favoreciendo además el equilibrio entre los dos aniones del 1,1,2-triciano-2-feniletano, con la consiguiente formación de la base de Schiff.

Al comprobar finalmente que los 5-amino-2,3-dihidrofuranos descomponen al fundir, dando entre otros compuestos el 2-aminofurano correspondiente, se han realizado ensayos de aromatización térmica, por reflujo en disolventes de alto punto de ebullición tales como tetralina, quinolefina y etilenglicol. En todos ellos la aromatización se produce fácilmente, aunque por motivos de orden práctico (mayor facilidad de eliminación, menor descomposición a la temperatura de ebullición, etc.) se ha elegido finalmente el etilenglicol.

Mediante corto reflujo (aprox. 10 min.) de los dihidrofuranos VII en este disolvente, se ha obtenido la serie de 2-amino-3-ciano-4,5-diarilfuranos (XV) recogida en la Tabla XIX.

Por cromatografía en capa fina de los brutos de reacción se aprecia que las únicas impurezas de los productos son una serie de sustancias que, pese a su escasa cantidad, lo colorean intensamente. Los 2-amino-furanos pueden purificarse por recristalización de benceno, coincidiendo nuestros puntos de fusión con los descritos en la bibliografía para los mismos, obtenidos a partir de benzoína (33) o de halodesoxibenzoínas (31,32). La mayor parte de estos compuestos ha sido sintetizada por Temnikova y col. (31,32) pero, puesto que los datos bibliográficos son muy escasos, se ha procedido, en el caso de benzoínas fácilmente accesibles (benzoína, anisoína, benzanisoína) a su reacción con malononitrilo, según

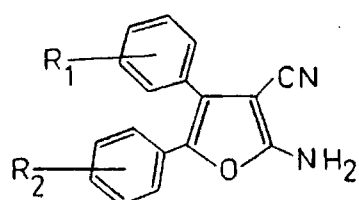


TABLA XIX

Comp.	R ₁	R ₂	p. f. °C	p. f. bíbl. °C	Rend. %
XV a	H	H	203-5	204-6 (33) 207-8 (32)	65
XV b	H	p-MeO	178-80	182-3 "	55
XV c	p-MeO	H	170-2	176-7 "	57
XV d	p-MeO	p-MeO	186-8	-----	55
XV e	p-Me	H	189-90	191-2 (32)	60
XV f	p-Cl	H	220-2	221-3 "	70
XV g	o-Cl	H	(*)	-----	--

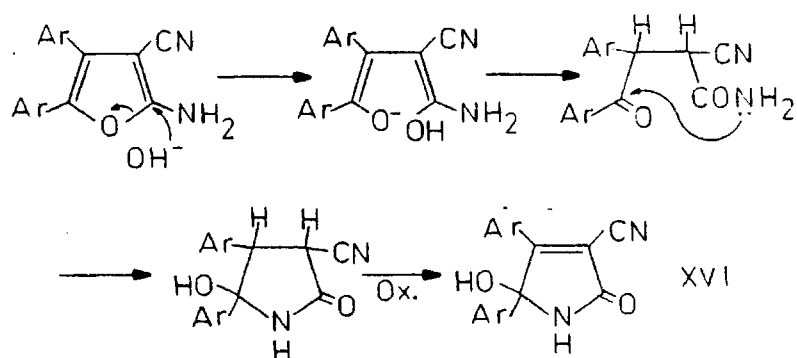
(*) El producto descompone completamente al recrystalizar, dando resinas.

las condiciones descritas por Gewald (33). Los datos espectroscópicos y las constantes físicas de los productos así obtenidos, coinciden totalmente con los de los sintetizados por nosotros a partir de los 2,3-dihidrofuranos.

Un factor que dificulta considerablemente el aislamiento de los 2-aminofuranos, y que justifica los bajos rendimientos ob-

tenidos en producto puro, es la facilidad con que éstos reaccionan con las trazas de humedad de los disolventes usuales de recristalización, e incluso con el agua atmosférica, dando lugar a 5-hidroxi- Δ^3 -pirrolín-2-onas.

El mecanismo aceptado para la formación de estos productos supone la adición inicial de agua, con formación de una 4-cetoamida. Esta se cicla espontáneamente por ataque del nitrógeno amídico al carbonilo, y el intermedio así formado se aromatiza, posiblemente por acción del oxígeno atmosférico.



Las Δ^3 -pirrolín-2-onas se obtienen con facilidad por disolución de los 2-aminofuranos en acetonitrilo comercial (0,2% de humedad). Algunas (XVI c, XVI d) se separan cristalizadas en el medio y otras, más solubles, se aíslan por cromatografía en columna. Así mismo, es posible aislarlas de las aguas madres de recristalización de los 2-aminofuranos. Como excepción, es notable que XV a se puede recristallar de etanol-agua, sin que sufra alteración (35). Después de varios días en contacto con acetonitrilo húmedo, únicamente se forman pequeñas cantidades del correspondiente XVI a

que se identifica por comparación de su R_f en capa fina con el de una muestra de 5-hidroxi-4,5-difenil-3-ciano- Δ^3 -pirrolin-2-ona, - preparada según el procedimiento de Anderson (101). El furano XV f se descompone, así mismo, con lentitud y no se ha aislado la pirrolinona correspondiente.

Las Δ^3 -pirrolin-2-onas obtenidas se relacionan en la Tabla XX.

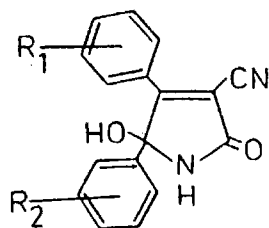


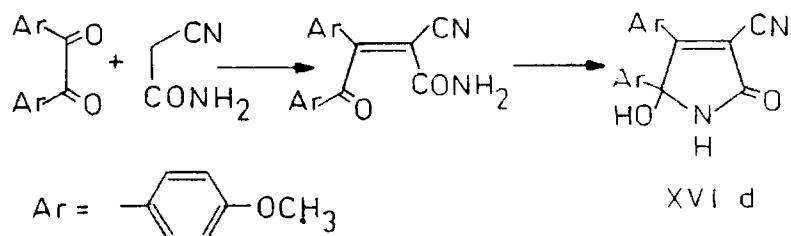
TABLA XX

Comp.	R_1	R_2	p. f. °C	Rend. %
XVI a	H	H	----	--
XVI b	H	p-MeO	194-6d	80
XVI c	p-MeO	H	227-9d	75
XVI d	p-MeO	p-MeO	232-4d	80
XVI e	p-Me	H	218-20d	65
XVI f	p-Cl	H	----	--
XVI g	o-Cl	H	----	--

Su identificación se llevó a cabo por estudio de sus datos espectroscópicos y de análisis elemental. En IR destacan una o dos bandas en la zona de $3400-3200\text{ cm}^{-1}$, asignables a las ten-

siones de los grupos $-OH$ y $-NH-$, y otra, hacia 1715 cm^{-1} , de la tensión $C=O$. En RMN aparece el protón amídico hacia 9 ppm, que no desaparece por adición de TFA y el protón hidroxílico, englobado en la zona de los múltiplos aromáticos, que sí desaparece. En EM la posición del pico molecular corresponde a la masa prevista.

La estructura propuesta se ha comprobado mediante la síntesis confirmatoria de XVI d, a partir de anisilo y cianacetamida, según el método de Anderson y col. (101).



Transposiciones, en cierto modo relacionadas con ésta, se han observado en 2-aminofuranos (36,85), 2-aminotiofenos (102,103) y en 2-iminodihidrofuranos (104), estando además de acuerdo con los datos termodinámicos calculados para las estabilidades relativas de los sistemas 2-aminofuránicos y 2-pirrolónicos (o 2-hidroxipirrólicos) (105).

14

4. PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato - Buchi 510, y están sin corregir. Los espectros IR se han registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 257. Los de ^1H -RMN, en un aparato Varian T-60 A; los de ^{13}C -RMN, en un Varian XL-100; los de Masas en un Varian MAT-711 y los UV en un espectrofluorímetro Perkin-Elmer 512. Los microanálisis han sido realizados en el Centro Nacional de Química Orgánica.

4.A. OBTENCION DE BENZOILACETONITRILOS

Todos ellos se han obtenido a partir de esteres de ácidos benzóicos sustituidos y acetonitrilo, en medio amoníaco líquido/amiduro sódico, según el procedimiento de Eby y Hauser (53).

Se describe el método general para el caso del benzoíl-acetonitrilo, siendo el de los demás análogo en lo fundamental.

Benzoflacetónitrilo (I a)

En un matraz de 3l, provisto de condensador de nieve carbónica-acetona, embudo de adición y agitación magnética, se licúa 1l de amoníaco. Posteriormente, se añade un pequeño fragmento de sodio (0,25 g) y una punta de espátula de cloruro férrico hexahidratado, manteniendo la agitación hasta que la primitiva colora -

ción azul desaparece. Entonces, se añaden lentamente 23 g de sodio, y se sigue agitando hasta que se forme una suspensión grisácea de amido sódico. Se adicionan 41,05 g (52,6 ml) de acetoni-trilo anhidro (1 mol) diluido con un volumen igual de éter, en el transcurso de unos 10 min. A los 5 min. se añaden 0,5 moles de benzoato de etilo (75,08 g; 71,4 ml), así mismo diluidos con éter, y se agita la mezcla de reacción durante 1 hora. Pasado este tiempo, se comienza a evaporar el amoníaco en baño de agua, añadiendo el éter necesario para mantener la masa fluida.

Evaporado todo el amoníaco, la suspensión resultante se vierte sobre agua fría, y se separa la capa acuosa que contiene la sal sódica del benzoflacetonitrilo. Esta solución se trata con tierra de diatomeas para separar coloides, se filtra y se acidula con ácido clorhídrico concentrado. El sólido obtenido se filtra, obteniéndose 62,8 g de producto bruto de p.f. 76-78°C. Rend. 86%. Dada su elevada pureza, no se recrystaliza para posteriores reacciones. Una muestra, recrystalizada de benceno-éter de petróleo funde a 80-1°C.

p-Metilbenzoflacetonitrilo (I b)

Rendimiento: 80%; p.f. 104-5°C (etanol)

p-Metoxibenzoflacetonitrilo (I c)

Rendimiento: 78%; p.f. 129-30°C (etanol)

p-Clorobenzoflacetonitrilo (I d)

Rendimiento: 93%; p.f. 127-9°C (etanol)

p-N,N-Dimetilaminobenzoflacetonitrilo (I e)

En este caso, el ester correspondiente (0,125 moles) fue disuelto en 75 ml de éter más 75 ml de dioxano, por su escasa solubilidad en el primero. La solución de la sal sódica se aciduló con ácido acético.

Rendimiento: 91%; p.f. 171-2°C (etanol)

4.8. OBTENCION DE α -BENZOILCINAMONITRILOS

Se ha utilizado, en todos los casos, el método que se describe a continuación, que conduce a estos compuestos con buen rendimiento:

Se disuelven en 40 ml de etanol o metanol 0,05 moles del benzoflacetonitrilo y del aldehído (calentando ligeramente si es preciso), y a continuación se añaden unas gotas de piperidina. En todos los casos, el benzoflcinamonitrilo cristaliza a los pocos minutos. Se filtra y se lava con alcohol frfo. Los productos pueden ser recrystalizados de etanol, pero los brutos de reacción son suficientemente puros, y se someten a los siguientes procesos sin ningún tratamiento.

 α -Benzoflcinamonitrilo (II a)

Rendimiento: 80%; p.f. 83-4°C (etanol)

 α -Benzofl-p-clorocinamonitrilo (II b)

Rendimiento: 77%; p.f. 103-4°C (etanol)

 α -(p-Clorobenzofl)-cinamonitrilo (II c)

Rendimiento: 76%; p.f. 131-2°C (etanol)

α -Benzofl-p-metoxicinamonitrilo (II d)

Rendimiento: 75%; p.f. 102-3°C (etanol)

 α -(p-Metoxibenzofl)-cinamonitrilo (II e)

Rendimiento: 77%; p.f. 98-9°C (etanol)

 α -Benzofl-o-clorocinamonitrilo (II f)

Rendimiento: 70%; p.f. 120-1°C (etanol)

 α -(p-N,N-Dimetilaminobenzofl)-cinamonitrilo (II g)

Rendimiento: 94%; p.f. 151-3°C (etanol)

Microanálisis:

Calculado para $C_{18}H_{16}N_2O$: C: 78,26% H: 5,80% N: 10,14%

Encontrado: C: 78,42% H: 5,66% N: 10,27%

 α -(p-Metilbenzofl)-cinamonitrilo (II h)

Rendimiento: 76%; p.f. 95-6°C (etanol)

 α -Benzofl-3,4-metilendioxicinamonitrilo (II i)

Rendimiento: 93%; p.f. 136-7°C (etanol)

 α -(p-Metoxibenzofl)-p-metoxicinamonitrilo (II j)

Rendimiento: 97%; p.f. 137-8°C (etanol)

Microanálisis:

Calculado para $C_{18}H_{15}NO_3$: C: 73,70% H: 5,15% N: 4,77%

Encontrado: C: 73,48% H: 5,07% N: 4,53%

4.C. OBTENCION DE 2-AMINO-4-CIANO-3,5-DIARILFURANOS

El método general es el siguiente: Se suspenden 0,02 moles del correspondiente α -benzoílcinamonitrilo en unos 40 ml de etanol, y se añaden 0,022 moles de cianuro potásico en solución acuosa concentrada. La mezcla se calienta ligeramente hasta disolución total, y una vez fría, se gotea sobre ácido clorhídrico al 5% (unos 400 ml), con fuerte agitación. El 2-aminofurano precipita inmediatamente como sólido blando, que endurece al poco tiempo. El producto se filtra y se recristaliza de un disolvente adecuado.

2-Amino-4-ciano-3,5-difenilfurano (III a)

Rendimiento: 91%; p.f. 108-10°C (etanol)

Microanálisis:

Calculado para $C_{17}H_{12}N_2O$: C: 78,46% H: 4,61% N: 10,77%

Encontrado: C: 78,60% H: 4,33% N: 10,62%

Espectro IR (BrK) (Fig.1): 3460,3370,2220,1630,1600,1560, 1500,1485,1420,1230,1135,951,765,705,690,660 cm^{-1} .

Espectro de Masas (picos de intensidad igual o superior al 5%). m/e : 261(20), 260(100), 259(5), 232(5), 231(11), 216(11), 215(6), 214(6), 155(8), 130(8), 105(14), 77(13).

Espectro UV: $\lambda_{m\acute{a}x.abs.}$ (etanol): 362 nm; $\epsilon = 2,12 \cdot 10^4$

2-Amino-4-ciano-3-(p-clorofenil)-5-fenilfurano (III b)

Rendimiento: 92%; p.f. 133-4,5°C (acetonitrilo)

Microanálisis:

Calculado para $C_{17}H_{11}ClN_2O$: C: 69,26% H: 3,76% N: 9,50% Cl: 12,05%

Encontrado: C: 69,14% H: 3,76% N: 9,32% Cl: 12,27%

Espectro IR (BrK) (Fig.2): 3450,3360,2230,1630,1595,1560, 1490,1425,1395,1225,1090,990,840,770,695 cm^{-1} .

Espectro UV: $\lambda_{\text{máx. abs.}}$ (etanol): 362 nm; $\epsilon = 1,44 \cdot 10^4$

2-Amino-4-clano-5-(p-clorofenil)-3-fenilfurano (III c)

Rendimiento: 97%; p.f. 164-6°C (acetonitrilo)

Microanálisis:

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$: C: 69,29% H: 3,73% N: 9,51% Cl: 12,02%

Encontrado: C: 69,04% H: 3,87% N: 9,61% Cl: 12,29%

Espectro IR (BrK) (Fig.3): 3450,3360,2230,1630,1595,1580, 1555,1500,1485,1425,1405,1100,1010,840,825,760,715,695,665 cm^{-1} .

Espectro UV: $\lambda_{\text{máx. abs.}}$ (etanol): 370 nm; $\epsilon = 1,97 \cdot 10^4$

2-Amino-4-clano-5-fenil-3-(p-metoxifenil)-furano (III d)

Rendimiento: 94%; p.f. 151-3°C (acetonitrilo)

Microanálisis:

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C: 74,46% H: 4,86% N: 9,65%

Encontrado: C: 74,36% H: 4,94% N: 9,83%

Espectro IR (BrK) (Fig.4): 3440,3360,2220,1630,1595,1510, 1290,1250,1180,1030,985,840,820,770,695 cm^{-1} .

Espectro UV: $\lambda_{\text{máx. abs.}}$ (etanol): 364 nm; $\epsilon = 2,43 \cdot 10^4$

2-Amino-4-clano-3-fenil-5-(p-metoxifenil)-furano (III e)

Rendimiento: 95%; p.f. 159-61°C (etanol)

Microanálisis:

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C: 74,46% H: 4,86% N: 9,65%

Encontrado: C: 74,30% H: 4,96% N: 9,59%

Espectro IR (BrK) (Fig.5): 3460,3340,2220,1630,1600, -
1585,1505,1495,1410,1290,1250,1230,1180,1120,1020,985,830,785, -
770,730,710,670 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (Fig.6):

δ = 7,66-6,85 (m, 9H, H aromát.)

δ = 6,20 (a, 2H, NH₂) (Desaparece por adición de TFA)

δ = 3,73 (s, 3H, OCH₃)

Espectro UV: $\lambda_{\text{máx. abs.}}$ (etanol): 358 nm; ϵ = $2,08 \cdot 10^4$

2-Amino-4-ciano-3-(o-clorofenil)-5-fenilfurano (III f)

Rendimiento: 96%; p.f. 102-4°C (n-butanol)

Microanálisis:

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$: C: 69,29% H: 3,73% N: 9,51% Cl: 12,02%

Encontrado: C: 69,34% H: 3,85% N: 9,23% Cl: 12,31%

Espectro IR (BrK) (Fig.7): 3460,3350,2220,1640,1605,1590,
1565,1485,1430,1420,1345,1230,1140,1060,1035,1020,990,945,910,765,
755,730,690,685,670,650 cm^{-1} .

Espectro UV: $\lambda_{\text{máx. abs.}}$ (etanol): 352 nm; ϵ = $1,62 \cdot 10^4$

2-Amino-4-ciano-3-fenil-5-(p-N,N-dimetilaminofenil)-
-furano (III g)

En este caso la mezcla de reacción, obtenida según el -
procedimiento general, se aciduló cuidadosamente con ácido clor-
hídrico diluido, para evitar la redisolución del furano.

Rendimiento: 86%; p.f. 164-6°C (acetonitrilo)

Microanálisis:

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$: C: 75,25% H: 5,61% N: 13,86%

Encontrado: C: 75,45% H: 5,34% N: 13,60%

Espectro IR (BrK) (Fig.8): 3340,3260,3160,2200,1625,1600, 1575,1495,1440,1410,1340,1200,1160,1125,985,935,820,765,700,690, 675 cm^{-1} .

Espectro RMN ($\text{DMSO}-d_6$) (Fig.9):

$\delta = 7,48-6,52$ (m, 9H, $\underline{\text{H}}$ aromát.)

$\delta = 5,97$ (a, 2H, $\underline{\text{NH}}_2$) (Desaparece por adición de TFA)

$\delta = 2,88$ (s, 6H, $\text{N}(\underline{\text{CH}}_3)_2$)

2-Amino-4-clano-3-fenil-5-(p-metilfenil)-furano (III h)

Rendimiento: 91%; p.f. 126-7°C (acetonitrilo)

Microanálisis:

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: C: 78,80% H: 5,14% N: 10,21%

Encontrado: C: 78,52% H: 5,22% N: 10,17%

Espectro IR (BrK) (Fig.10): 3440,3350,2220,1630,1600, - 1580,1550,1500,1415,1405,1340,1295,1225,1185,1140,1120,985,910, - 820,760,715,700,670 cm^{-1} .

Espectro UV: $\lambda_{\text{máx. abs.}}$ (etanol): 357 nm; $\epsilon = 1,64 \cdot 10^4$

2-Amino-4-clano-5-fenil-3-(3,4-metilendioxfenil)-furano (III I)

Rendimiento: 98%; p.f. 151-3°C (acetonitrilo)

Microanálisis:

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$: C: 71,04% H: 3,97% N: 9,20%

Encontrado: C: 70,97% H: 3,93% N: 9,31%

Espectro IR (BrK) (Fig.11): 3420,3330,2240,1630,1600, - 1590,1560,1510,1495,1460,1450,1345,1335,1260,1230,1140,1120,1100,

1040, 1030, 1000, 940, 895, 865, 830, 820, 770, 730, 700, 690, 675 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO-d_6) (Fig. 12):

$\delta = 7,90-6,90$ (m, 8H, $\text{H}_{\text{aromát.}}$)

$\delta = 6,35$ (a, 2H, NH_2) (Desaparece por adición de TFA)

$\delta = 6,05$ (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-O}$)

Espectro UV: $\lambda_{\text{máx. abs.}}$ (etanol): 363 nm; $\epsilon = 1,53 \cdot 10^4$

2-Amino-4-ciano-3,5-di-(p-metoxifenil)-furano (III j)

Rendimiento: 93%; p.f. $151-3^\circ\text{C}$ (acetonitrilo)

Microanálisis:

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C: 71,23% H: 5,08% N: 8,74%

Encontrado: C: 71,48% H: 5,09% N: 9,00%

Espectro IR (BrK) (Fig. 13): 3450, 3320, 2230, 1640, 1600, -
1590, 1560, 1500, 1480, 1460, 1440, 1405, 1345, 1305, 1285, 1250, 1225, 1185,
1140, 1115, 1060, 1030, 1015, 985, 840, 815, 760, 730, 680, 655 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO-d_6) (Fig. 14):

$\delta = 7,63-6,76$ (m, 8H, $\text{H}_{\text{aromát.}}$)

$\delta = 5,98$ (a, 2H, NH_2) (Desaparece por adición de TFA)

$\delta = 3,68; 3,70$ (s, s; 6H, OCH_3)

Espectro UV: $\lambda_{\text{máx. abs.}}$ (etanol): 358 nm; $\epsilon = 1,70 \cdot 10^4$

4.C.1 Obtención de 2-bencilidenamino-4-ciano-3,5-difenilfurano (IX)

Se parte de 1,30 g de 2-amino-4-ciano-3,5-difenilfurano (0,005 moles), 2 g de benzaldehído y unas gotas de ácido acético en 15 ml de etanol. Se calienta a ebullición durante 2 minutos, y se deja enfriar, apareciendo rápidamente finos cristales amari-

llos. El producto se filtra y se recrystaliza de etanol. Rendimiento: 90%; p.f. 181-3°C.

Este producto también se forma, en escasa cantidad, en la síntesis de 5-amino-3,4-diciano-2,3-difenil-2,3-dihidrofurano. (Apartado 4.G.)

Microanálisis:

Calculado para $C_{24}H_{16}N_2O$: C: 82,76% H: 4,60% N: 8,04%

Encontrado: C: 82,85% H: 4,62% N: 8,27%

Espectro IR (BrK): 2220,1590,1565,1495,1485,1445,1210, - 1160,1135,975,950,915,770,760,710,690,680,670 cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD) (Fig.15)

δ = 7,9-7,0 (m, 15H, H aromát.)

δ = 8,40 (s, 1H, -N=CH-)

4.D. OBTENCIÓN DE ANHÍDRIDOS 3-AMINO-5-CIANO-4,6-DIARILFTÁLICOS

Procedimiento general: Se parte de 1 g de 2-aminofurano y 6 g de anhídrido maléico (gran exceso de filodieno), en unos 20 ml de DMSO. La mezcla se agita hasta disolución total y se deja en reposo durante 24 hr. Transcurrido este tiempo, se vierte sobre agua y se filtra el sólido precipitado. Se purifica por recristalización y por sublimación final a vacío (0,05 mm Hg).

Anhídrido 3-amino-5-ciano-4,6-difenilftálico (IV a)

Rendimiento: 54%; p.f. 260-1°C (Recrist. de benceno y sublimado)

Microanálisis:

Calculado para $C_{21}H_{12}N_2O_3$: C: 74,10% H: 3,55% N: 8,23%

Encontrado: C: 74,14% H: 3,71% N: 8,19%

Espectro IR (BrK) (Fig.16): 3490,3380,2230,1825,1755, -
1630,1600,1580,1455,1440,1410,1375,1305,1230,1070,1025,975,905, -
825,810,770,760,745,700,680,635 cm^{-1} .Anhidrido 3-amino-5-ciano-4-(p-clorofenil)-6-fenil-
ftálico (IV b)Rendimiento: 66%; p.f. 274-5°C (Recrist. de benceno y su
blimado)

Microanálisis:

Calculado para $C_{21}H_{11}ClN_2O_3$: C: 67,30% H: 2,93% N: 7,47% Cl: 9,45%

Encontrado: C: 67,08% H: 3,01% N: 7,38% Cl: 9,73%

Espectro IR (BrK) (Fig.17): 3490,3380,2230,1825,1755,1630,
1600,1590,1580,1490,1450,1410,1390,1370,1305,1220,1180,1110,1090,
1015,970,900,840,815,795,760,745,705,695,660,630 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO) (Fig.18)

 δ = 7,6-7,2 (m, 9H, H aromát.) δ = 6,31 (a, 2H, NH₂)Anhidrido 3-amino-5-ciano-6-fenil-4-(p-metoxifenil)-
ftálico (IV d)Rendimiento: 53%; p.f. 205-6°C (Recrist. de benceno y su
blimado)

Microanálisis:

Calculado para $C_{22}H_{14}N_2O_4$: C: 71,34% H: 3,81% N: 7,56%

Encontrado: C: 71,14% H: 3,87% N: 7,40%

Espectro IR (BrK) (Fig.19): 3490,3370,2240,1830,1760, -
1620,1605,1515,1450,1445,1410,1400,1370,1310,1290,1255,1230,1185,
1180,1110,1020,970,910,840,820,810,785,765,755,735,705,670,635 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO) (Fig.20)

$\delta = 7,4-6,8$ (m, 9H, H aromát.)

$\delta = 6,16$ (a, 2H, NH₂)

$\delta = 3,73$ (s, 3H, OCH₃)

Anhídrido 3-amino-5-ciano-4-(o-clorofenil)-6-fenil-
ftálico (IV f)

Rendimiento: 66%; p.f. 184-5°C (Recrist. de benceno y su
blimado)

Microanálisis:

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$: C: 67,30% H: 3,06% N: 7,47% Cl: 9,45%

Encontrado: C: 67,00% H: 2,93% N: 7,18% Cl: 9,75%

Espectro IR (BrK) (Fig.21): 3450,3340,2230,1830,1760, -
1625,1590,1480,1450,1430,1400,1370,1315,1300,1220,1115,1080,1040,
1030,965,910,815,770,755,750,740,705,695,670,630 cm^{-1} .

Anhídrido 3-amino-5-ciano-4-fenil-6-(p-metilfenil)-
ftálico (IV h)

Rendimiento: 67%; p.f. 194-5°C (Recrist. de benceno y su
blimado)

Microanálisis:

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C: 74,56% H: 3,98% N: 7,90%

Encontrado: C: 74,78% H: 4,10% N: 7,98%

Espectro IR (BrK) (Fig.22): 3490,3380,2230,1825,1755, -

1625, 1580, 1450, 1410, 1375, 1300, 1230, 1115, 965, 905, 835, 785, 775, 760 -
740, 700, 630 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO) (Fig. 23)

$\delta = 7,5-7,0$ (m, 9H, H aromát.)

$\delta = 6,13$ (a, 2H, NH₂)

$\delta = 2,31$ (s, 3H, CH₃)

Anhidrido 3-amino-5-ciano-4,6-di-(p-metoxifenil)-

ftálico (IV j)

Rendimiento: 87%; p.f. 246-8°C (Recrist. de benceno y su
blimado)

Microanálisis:

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$: C: 69,01% H: 3,98% N: 6,97%

Encontrado: C: 68,84% H: 4,15% N: 6,75%

Espectro IR (BrK) (Fig. 24): 3460, 3360, 2230, 1820, 1750, -
1625, 1605, 1525, 1510, 1450, 1435, 1370, 1345, 1300, 1250, 1220, 1175, 1110,
1020, 965, 910, 840, 825, 760, 735, 685 cm^{-1} .

4.E. OBTENCION DE BENCILIDENMALONONITRILOS

Procedimiento general: Se disuelven 0,05 moles de aldehí
do y 0,05 moles de malononitrilo en 50 ml de etanol, calentando -
ligeramente si es preciso. A continuación se añaden unas gotas de
piperidina, y se deja en reposo. El producto de condensación, que
cristaliza al poco tiempo, se filtra y se lava con etanol frfo.
Los bencilidenmalononitrilos pueden recrystalizarse de metanol o
de etanol, pero la pureza de los productos brutos es suficiente -

como para que puedan ser utilizados directamente en el siguiente paso de la síntesis. Los puntos de fusión de las muestras recristalizadas concuerdan con los dados en la bibliografía (43).

Bencilidenmalononitrilo (V a)

Rendimiento: 89%; p.f. 83-4°C (etanol)

p-Metoxibencilidenmalononitrilo (V b)

Rendimiento: 96%; p.f. 114-5°C (etanol)

p-Metilbencilidenmalononitrilo (V c)

Rendimiento: 95%; p.f. 135-6°C (etanol)

p-Clorobencilidenmalononitrilo (V d)

Rendimiento: 95%; p.f. 165-6°C (etanol)

o-Clorobencilidenmalononitrilo (V e)

Rendimiento: 80%; p.f. 95-6°C (etanol)

Bencilidencianacetato de metilo

Se obtiene según el mismo procedimiento que los anteriores, sustituyendo el malononitrilo por cianacetato de metilo.

Rendimiento: 89%; p.f. 80-1°C (etanol)

4.F. OBTENCION DE 1,1,2-TRICIANO-2-ARILETANOS

Procedimiento general: A 0,05 moles del correspondiente bencilidenmalononitrilo en 100 ml de etanol se le añaden 0,1 moles de cianuro potásico, en solución acuosa concentrada. La mez -

cla se calienta hasta disolución total y luego, una vez fría, se gotea sobre 500 ml de ácido clorhídrico al 5%, con fuerte agitación. El producto que precipita se filtra y se recrystaliza de un disolvente adecuado. Los puntos de fusión encontrados concuerdan perfectamente con los bibliográficos (43).

1,1,2-Tricloro-2-feniletano (X a)

Rendimiento: 90%; p.f. 124-5°C (etanol)

1,1,2-Tricloro-2-(p-metoxifenil)-etano (X b)

Rendimiento: 95%; p.f. 122-3°C (etanol)

1,1,2-Tricloro-2-(p-metilfenil)-etano (X c)

Rendimiento: 95%; p.f. 101-3°C (etanol)

1,1,2-Tricloro-2-(p-clorofenil)-etano (X d)

Rendimiento: 85%; p.f. 108-9°C (n-butanol)

4.G. OBTENCION DE 5-AMINO-3,4-DICIANO-2,3-DIARIL-
-2,3-DIHIDROFURANOS

Método A: Se introducen en un matraz provisto de embudo de adición y agitación magnética, 0,01 moles de cianuro potásico (0,65 g) y 10 ml de dimetilformamida. A continuación se añaden 0,01 moles de aldehído disueltos en 10 ml de dimetilformamida, y transcurridos 10 min., 0,01 moles del bencilidenmalononitrilo correspondiente, en otros 10 ml del mismo disolvente. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante un tiempo va-

riable, que se especifica en cada caso, y a continuación se vierte sobre 600 ml de agua, agitando fuertemente. El sólido que se separa se filtra y se recrystaliza de un disolvente adecuado.

Método B: Se disuelven 0,02 moles del 1,1,2-triciano-2-feniletano correspondiente, 0,02 moles de aldehído y unas gotas de piperidina, en 40 ml de dimetilformamida. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 3 hr., y se vierte sobre agua. El sólido obtenido se trata como en el caso anterior.

Método C: Se mantiene a reflujo durante 1 hr. una disolución de 0,03 moles del 1,1,2-triciano-2-feniletano, 0,03 moles del aldehído y unas gotas de piperidina, en 50 ml de etanol. Una vez enfriada la solución, se separa el sólido que cristaliza y el residuo, una vez eliminado el disolvente, se somete a cromatografía en columna, eluyendo primero con benceno y luego, con benceno/acetato de etilo 4:1. En algunos casos no se separa nada de dihidrofurano cristalizado, y la mezcla de reacción se cromatografía directamente, una vez eliminado el disolvente.

5-Amino-3,4-dicloro-2,3-difenil-2,3-dihidrofurano (VII a)

Método A: Conduce a una mezcla de isómeros "cis-" y "trans-fenilo", que no se puede separar por recrystalización.

Tiempo de reacción: 1 hr. Rendimiento: 85%

Recrystalizado de benceno fija su punto de fusión en 181-3°C. Por RMN se observa que el producto es una mezcla al 50% de ambos isómeros. El protón H_2 de la configuración "cis-fenilo" presenta un

desplazamiento de 6,36 ppm, y el de la "trans-fenilo", de 5,70 - ppm. El conjunto de ambas señales integra para un protón.

Método B: Conduce, así mismo, a una mezcla de isómeros - al 50%. Rendimiento: 80%

Método C: Únicamente se obtiene el isómero "trans-fenilo" puro. Se separan cristalizados 1,43 g de producto, y otros 2,03 g se aíslan por cromatografía en columna, eluyendo con benceno/acetato de etilo 4:1. Rendimiento total: 40%; p.f. 204-6°C (benceno).

Microanálisis:

Calculado para $C_{18}H_{13}N_3O$: C: 75,24% H: 4,56% N: 14,62%

Encontrado: C: 75,15% H: 4,69% N: 14,38%

Espectro IR (BrK) (Fig.25): 3400,3325,3260,3210,3160, - 2240,2200,1660,1590,1500,1455,1440,1350,1310,1090,1065,1035,1020, 1005,960,920,905,835,785,755,730,705,700,660 cm^{-1} .

Espectro 1H -RMN (DMSO- d_6) (Fig.26)

δ = 5,75 (s, 1H, H_2)

δ = 8,12 (a, 2H, NH_2)

δ = 7,6-7,0 (m, 10H, H aromát.)

Espectro de ^{13}C -RMN (DMSO- d_6)

δ = 168,10 (C_5)

δ = 91,16 (C_2)

δ = 58,45; 54,82 (C_3 o C_4 , sin asignación exacta)

δ = 118,44; 116,54 (CN)

δ = 135,40-125,90 (C aromáticos)

Espectro de masas: Picos de intensidad igual o superior al 10%: 288(17), 287(M,73), 286(55), 270(14), 269(28), 261(25), 260(100), 259(12), 244(32), 243(77), 242(18), 241(13), 217(28),

216(37), 215(11), 214(13), 180(18), 165(12), 155(14), 154(15), -
127(14), 107(31), 105(12), 89(13), 80(15), 79(19), 78(25), 44(38)

De las primeras fracciones de la columna, eluidas con -
benceno, se aislan 140 mg de 2-bencilidenamino-4-ciano-3,5-dife -
nilfurano. Sus constantes físicas y sus datos espectroscópicos se
dan en el apartado 4.C.1.

5-Amino-3,4-diciano-3-fenil-2-(p-metoxifenil)-
-2,3-dihidrofurano (VII b)

Método A: La reacción conduce al isómero "trans-fenilo"
impurificado con algo del otro isómero, que puede eliminarse fá -
cilmente por recristalización. Tiempo de reacción: 3 hr. Rendi -
miento: 91%; p.f. 177-9°C (benceno, isómero "trans" puro)

Microanálisis:

Calculado para $C_{19}H_{15}N_3O_2$: C: 71,90% H: 4,76% N: 13,24%

Encontrado: C: 71,95% H: 4,76% N: 12,98%

Espectro IR (BrK, isómero "trans-fenilo") (Fig.27): -
3380, 3320, 3280, 3220, 3190, 2960, 2940, 2910, 2840, 2240, 2190, 1650, 1600,
1580, 1510, 1460, 1450, 1435, 1420, 1365, 1305, 1250, 1175, 1060, 1030, 1015,
955, 900, 835, 810, 780, 765, 750, 700, 655 cm^{-1} .

Espectro RMN ($\text{DMSO}-d_6$, isómero "trans-fenilo") (Fig.28).

$\delta = 5,51$ (s, 1H, \underline{H}_2)

$\delta = 7,90$ (a, 2H, \underline{NH}_2)

$\delta = 7,5-6,7$ (m, 9H, \underline{H} aromát.)

$\delta = 3,71$ (s, 3H, \underline{OCH}_3)

En el espectro RMN del producto bruto de reacción se ob -
serva que el protón \underline{H}_2 del isómero "cis-fenilo" presenta un des -

plazamiento de 6,26 ppm.

Método C: Conduce al isómero "trans-fenilo" puro, que se aísla por cromatografía en columna. Rendimiento: 38%

5-Amino-3,4-diciano-2-fenil-3-(p-metoxifenil)-
-2,3-dihidrofurano (VII c)

Método A: Conduce a una mezcla de isómeros "cis-" y "trans-fenilo", que no se pueden separar por recristalización. Todos los datos físicos y constantes espectroscópicas que se dan se refieren a dicha mezcla.

Tiempo de reacción: 3 hr; Rendimiento: 80%; p.f. 181-2°C (benceno)

Microanálisis:

Calculado para $C_{19}H_{15}N_3O_2$: C: 71,90% H: 4,76% N: 13,24%

Encontrado: C: 72,04% H: 4,84% N: 13,08%

Espectro IR (BrK) (Fig.29): 3410,3340,3290,3230,3190, -
2240,2190,1660,1510,1460,1440,1370,1360,1320,1300,1250,1190,1170,
1055,1020,900,845,825,820,795,770,745,740,700 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (Fig.30):

$\delta = 6,13$ (s, H_2 isóm. cis) } (Integran en conjunto para
 $\delta = 5,50$ (s, H_2 isóm. trans) } un protón)
 $\delta = 7,85$ (a, 2H, NH_2)
 $\delta = 7,4-6,5$ (m, 9H, H aromát.)
 $\delta = 3,70; 3,55$ (s,s; 3H, OCH_3)

5-Amino-3,4-diciano-2,3-di-(p-metoxifenil)-2,3-
-dihidrofurano (VII d)

Método A: Conduce a una mezcla de isómeros "cis-" y -

"trans-fenilo" al 50%. Tiempo de reacción: 3 hr; Rendimiento: 70%
 Por sucesivas recristalizaciones de benceno se aísla el isómero -
 "trans" puro: p.f. 172-3°C.

Microanálisis:

Calculado para $C_{20}H_{17}N_3O_3$: C: 69,15% H: 4,93% N: 12,09%

Encontrado: C: 69,37% H: 5,08% N: 11,84%

Espectro IR (BrK) (Isóm. trans puro) (Fig.31): 3450,3330
 3290,3220,3170,2980,2940,2910,2240,2190,1650,1610,1590,1580,1510,
 1465,1455,1435,1420,1355,1305,1250,1175,1060,1030,955,900,850,835
 820,760 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (Isóm. trans puro) (Fig.32)

$\delta = 5,43$ (s, 1H, H_2)

$\delta = 7,85$ (a, 2H, NH_2)

$\delta = 7,5-6,6$ (m, 8H, H aromát.)

$\delta = 3,68; 3,71$ (s,s; 6H, OCH_3)

En el espectro RMN del producto bruto de reacción se observa que el protón H_2 del isómero "cis-fenilo", presenta un desplazamiento de 6,20 ppm.

Espectro de masas (Isóm. trans puro). Picos de intensidad igual o superior al 5%: 347(M,7), 321(23), 320(100), 306(8), 305(36), 304(21), 303(24), 289(6), 277(10), 262(8), 261(7), 195-(15), 190(6), 160(7), 137(9), 135(9), 77(6).

Método B: Conduce a la mezcla de isómeros al 50%. Rendimiento: 75%.

5-Amino-3,4-diciano-2-fenil-3-(p-metilfenil)-

2,3-dihidrofurano (VII e)

Método A: Conduce a una mezcla de isómeros "cis-" y "trans-fenilo" al 50%, que no se puede separar por recristalización. Todos los datos y constantes espectroscópicas que se dan se refieren a dicha mezcla.

Tiempo de reacción: 3 hr; Rendimiento: 83%;

p.f. 186-8°C (benceno).

Microanálisis:

Calculado para $C_{19}H_{15}N_3O$: C: 75,74% H: 4,98% N: 13,95%

Encontrado: C: 75,49% H: 4,80% N: 14,20%

Espectro IR (BrK) (Fig.33): 3380,3330,3280,3220,3190, - 2910,2250,2200,1665,1600,1510,1440,1360,1315,1215,1195,1050,1025, 980,920,900,840,825,810,770,730,700 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (Fig.34):

$\delta = 6,13$ (s, H_2 isóm. cis) (Integran en conjunto

$\delta = 5,48$ (s, H_2 isóm. trans) para un protón)

$\delta = 7,80$ (a, 2H, NH_2)

$\delta = 7,5-6,6$ (m, 9H, H aromát.)

$\delta = 3,23; 3,20$ (s,s; 3H, CH_3)

Método B: Conduce a mezcla de isómeros al 50%. Rendimiento: 80%.

5-Amino-3,4-diciano-3-(p-clorofenil)-2-fenil-

2,3-dihidrofurano (VII f)

Método A: Conduce al isómero "trans-fenilo", contaminado por trazas del otro isómero, que se eliminan fácilmente por re -

cristalización. Tiempo de reacción: 1 hr, enfriando con hielo.

Rendimiento: 86%. Todos los datos que se dan se refieren al isómero "trans-fenilo" puro; p.f. 196-7°C (benceno).

Microanálisis:

Calculado para $C_{18}H_{12}ClN_3O$: C: 67,19% H: 3,73% N: 13,06% Cl: 11,04%

Encontrado: C: 67,46% H: 3,62% N: 12,77% Cl: 11,21%

Espectro IR (BrK) (Fig.35): 3400,3330,3260,3200,3160, -
2230,2200,1665,1595,1490,1440,1400,1340,1305,1200,1095,1070,1025,
1015,960,900,845,815,730,720,695,650 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (Fig.36)

δ = 5,61 (s, 1H, H_2)

δ = 7,98 (a, 2H, NH_2)

δ = 7,6-6,9 (m, 9H, H aromát.)

En el espectro de RMN del producto bruto de reacción, que contiene trazas del isómero "cis-fenilo", se observa que el desplazamiento del protón H_2 de éste es de 6,26 ppm.

Método C: Conduce al isómero "trans-fenilo" puro, que se aísla por cromatografía en columna. Rendimiento: 42%.

5-Amino-3,4-dicloro-3-(o-clorofenil)-2-fenil-
2,3-dihidrofurano (VII g)

Método A: Conduce a una mezcla de isómeros "cis-" y "trans-fenilo" al 50%. Tiempo de reacción: 1 hr, enfriando con hielo. Rendimiento: 45%. Por medio de sucesivas recrystalizaciones de etanol se aísla el isómero "trans" puro, al que se refieren los datos que a continuación se mencionan; p.f. 225-6°C (etanol).

Microanálisis:

Calculado para $C_{18}H_{12}ClN_3O$: C: 67,20% H: 3,76% N: 13,06% Cl: 10,99%

Encontrado: C: 66,96% H: 3,57% N: 12,83% Cl: 11,16%

Espectro IR (BrK) (Fig.37): 3370,3310,3260,3200,3170, -
2240,2180,1650,1595,1435,1350,1270,1245,1200,1155,1125,1080,1060,
1020,940,895,825,760,750,720,690,640 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (Fig.38)

δ = 5,71 (s, 1H, H_2)

δ = 8,00 (a, 2H, NH_2)

δ = 7,5-7,2 (m, 9H, H aromát.)

4.G.1. Obtención de 5-amino-4-carbometoxi-3-ciano-2,3-difenil-2,3-dihidrofurano (XI)

Se obtiene según el método A del apartado anterior, sustituyendo el bencilidenmalononitrilo por bencilidencianacetato de metilo. Tiempo de reacción: 24 hr. El producto obtenido es el isómero "trans-fenilo" puro; p.f. 189-90°C (etanol); Rendimiento; 15%

Microanálisis:

Calculado para $C_{19}H_{16}N_2O_3$: C: 71,25% H: 5,12% N: 8,75%

Encontrado: C: 71,42% H: 5,18% N: 8,93%

Espectro IR (BrK) (Fig.39): 3470,3260,3120,2235,1665, -
1620,1560,1470,1455,1425,1360,1335,1315,1300,1290,1210,1180,1130,
1110,1085,1060,1015,970,920,885,825,790,780,770,755,735,720,700,
665,635 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (Fig.40)

δ = 5,40 (s, 1H, H_2)

δ = 7,56 (a, 2H, NH_2)

$\delta = 7,3-6,8$ (m, 10H, H aromát.)

$\delta = 3,35$ (s, 3H, COOCH_3)

De las aguas de filtrado de XI se aísla, por acidulación con ácido clorhídrico concentrado, la γ -butirolactona XII a. Rendimiento: 10%. Sus constantes físicas y datos espectroscópicos se dan en el apartado siguiente.

4.H. OBTENCION DE 2,3-DICIANO-3,4-DIARIL- γ -BUTIROLACTONAS

Procedimiento general: Se disuelven 2 g del 5-amino-2,3-dihidrofurano correspondiente en 50 ml de etanol y 2 ml de ácido clorhídrico concentrado, calentando ligeramente. Una vez fría la solución se vierte sobre agua, con agitación. El sólido precipitado se filtra y se recristaliza de un disolvente adecuado.

2,3-Diciano-3,4-difenil- γ -butirolactona (XII a)

Rendimiento: 95%; p.f. 182-4°C (etanol)

Microanálisis:

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C: 74,98% H: 4,19% N: 9,71%

Encontrado C: 75,13% H: 3,96% N: 9,58%

Espectro IR (BrK) (Fig.41): 2930,2260,1800,1495,1445, -
1370,1330,1290,1255,1215,1180,1120,1080,1055,1035,1020,975,875, -
795,775,760,745,710,700,670,635 cm^{-1} .

Espectro ^1H -RMN

DMSO-d_6 (Fig.42): $\delta = 6,00$ (a, 1H, H₂)

$\delta = 6,13$ (s, 1H, H₄)

$\delta = 7,7-6,8$ (m, 10H, H aromát.)

Acetona-d₆ (Fig.43): $\delta = 5,63$ (s, 1H, H₂)
 $\delta = 6,13$ (s, 1H, H₄)
 $\delta = 7,7-6,8$ (m, 10H, H aromát.)

Cl₃CD (Fig.44): $\delta = 4,41$ (s, 1H, H₂)
 $\delta = 5,52$ (s, 1H, H₄)
 $\delta = 7,5-6,9$ (m, 10H, H aromát.)

Espectro. ¹³C-RMN

$\delta = 84,60$ (C₄) (Doblete en "off resonance")

$\delta = 45,80$ (C₂) " " "

$\delta = 59,08$ (C₃)

$\delta = 130,64-125,79$ (C aromát.)

(*) $\delta \approx 166$ (C carbonílico)

(*) $\delta \approx 113; 115$ (CN)

(*) Señales de escasa intensidad, no recogidas por el registro numérico del aparato.

Espectro de masas: (Picos de intensidad igual o superior al 5%) m/e = 288(M, 5%), 287(17), 261(16), 232(7), 155(12), 154(27), 128(7), 127(21), 107(33), 106(16), 105(100), 77(19), 51(8).

2,3-Dicloro-3-fenil-4-(p-metoxifenil)- γ -butirolactona

(XII b)

Rendimiento: 80%; p.f. 160-2°C (n-butanol)

Microanálisis:

Calculado para C₁₉H₁₄N₂O₃: C: 71,68% H: 4,53% N: 8,80%

Encontrado: C: 71,50% H: 4,37% N: 8,83%

Espectro IR (BrK) (Fig.45): 2960, 2900, 2840, 2250, 1800, -

1610, 1580, 1515, 1445, 1330, 1255, 1170, 1115, 1055, 1025, 975, 960, 860, 845
815, 790, 770, 760, 750, 695 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO-d_6) (Fig. 46):

$\delta = 5,93$ (a, 1H, $\underline{\text{H}}_2$)

$\delta = 6,01$ (s, 1H, $\underline{\text{H}}_4$)

$\delta = 7,6-6,7$ (m, 9H, $\underline{\text{H}}$ aromát.)

$\delta = 3,63$ (s, 3H, OCH_3)

2,3-Dicloro-4-fenil-3-(p-metoxifenil)- γ -butirolactona

(XII c)

Rendimiento: 94%; p.f. 182-4°C (n-butanol)

Microanálisis:

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C: 71,68% H: 4,43% N: 8,80%

Encontrado: C: 71,38% H: 4,45% N: 9,06%

Espectro IR (BrK) (Fig. 47): 2960, 2920, 2830, 2260, 1800, -
1605, 1575, 1510, 1450, 1435, 1415, 1360, 1330, 1300, 1265, 1200, 1185, 1175,
1125, 1055, 1030, 1015, 970, 870, 850, 825, 810, 785, 770, 740, 720, 700, 630 -
 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO-d_6) (Fig. 48):

$\delta = 5,83$ (a, 1H, $\underline{\text{H}}_2$)

$\delta = 5,98$ (s, 1H, $\underline{\text{H}}_4$)

$\delta = 7,4-6,7$ (m, 9H, $\underline{\text{H}}$ aromát.)

$\delta = 3,68$ (s, 3H, OCH_3)

2,3-Dicloro-3,4-di-(p-metoxifenil)- γ -butirolactona (XII d)

Rendimiento: 96%; p.f. 164-6°C (n-butanol)

Microanálisis:

Calculado para $C_{20}H_{16}N_2O_4$: C: 68,95% H: 4,62% N: 8,04%

Encontrado: C: 69,06% H: 4,78% N: 7,86%

Espectro IR (BrK) (Fig.49): 2960,2920,2840,2270,1815, -
1615,1580,1515,1460,1440,1365,1330,1305,1260,1195,1175,1115,1060,
1040,1010,980,875,840,830,790,770,760 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (Fig. 50):

$\delta = 5,90$ (a, 1H, H_2)

$\delta = 5,98$ (s, 1H, H_4)

$\delta = 7,6-6,7$ (m, 8H, H aromát.)

$\delta = 3,66$ (s, 3H, OCH_3)

$\delta = 3,72$ (s, 3H, OCH_3)

2,3-Diciano-4-fenil-3-(p-metilfenil)- γ -butirolactona

(XII e)

Rendimiento: 97%; p.f. 190-2°C (n-butanol)

Microanálisis:

Calculado para $C_{19}H_{14}N_2O_2$: C: 75,25% H: 4,66% N: 9,58%

Encontrado: C: 75,48% H: 4,66% N: 9,26%

Espectro IR (BrK) (Fig.51): 2920,2250,1800,1510,1450 -
1360,1335,1285,1255,1190,1175,1060,1030,1015,970,870,810,785,770,
740,715,700,625 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (Fig.52)

$\delta = 5,85$ (a, 1H, H_2)

$\delta = 6,00$ (s, 1H, H_4)

$\delta = 7,5-6,6$ (m, 9H, H aromát.)

$\delta = 2,27$ (s, 3H, CH_3)

2,3-Dicloro-3-(p-clorofenil)-4-fenil- γ -butirolactona

(XII f)

Rendimiento: 97%; p.f. 192-4°C (tolueno)

Microanálisis:

Calculado para $C_{18}H_{11}ClN_2O_2$: C: 67,00% H: 3,43% N: 8,68% Cl: 10,95%

Encontrado: C: 67,23% H: 3,43% N: 8,86% Cl: 11,22%

Espectro IR (BrK) (Fig.53): 2920,2260,1800,1590,1490, -
1450,1400,1360,1330,1280,1250,1200,1175,1125,1095,1055,1030,1015,
970,870,850,815,785,770,740,725,715,700,630 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (Fig.54):

δ = 6,03 (a, 1H, H_2)

δ = 6,11 (s, 1H, H_4)

δ = 7,6-6,8 (m, 9H, H aromát.)

2,3-Dicloro-3-(o-clorofenil)-4-fenil- γ -butirolactona

(XII g)

Rendimiento: 96%; p.f. 167-9°C (alcohol terc-amílico)

Microanálisis:

Calculado para $C_{18}H_{11}ClN_2O_2$: C: 67,06% H: 3,43% N: 8,68% Cl: 10,95%

Encontrado: C: 66,73% H: 3,53% N: 8,90% Cl: 10,74%

Espectro IR (BrK) (Fig.55): 2890,2240,2230,1800,1695, -
1585,1490,1470,1450,1435,1315,1300,1270,1245,1205,1150,1130,1090,
1055,1035,1025,1015,985,970,940,870,840,795,765,750,745,715,710, -
695,645,625 cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD) (Fig.56):

δ = 4,53 (s, 1H, H_2)

δ = 6,48 (s, 1H, H_4)

δ = 7,4-6,6 (m, 9H, H aromát.)

4.H.1. Obtención de 2-carbometoxi-3-ciano-3,4-difenil-

γ -butirolactona (XIV)

Se obtiene por el mismo procedimiento que las lactonas - del apartado anterior, a partir del 4-carbometoxi-2,3-dihidrofura no XI.

Rendimiento: 97%; p.f. 140-2°C (etanol)

Microanálisis:

Calculado para $C_{19}H_{15}NO_4$: C: 71,02% H: 4,67% N: 4,36%

Encontrado: C: 70,83% H: 4,68% N: 4,64%

Espectro IR (BrK) (Fig.57): 3060,3040,2960,2930,2260 - 1785,1745,1600,1500,1455,1435,1370,1345,1315,1290,1255,1225,1190, 1160,1140,1080,1050,1035,1020,1005,990,935,885,855,810,790,780, - 750,740,705,700,665,630 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (Fig.58)

δ = 5,30 (s, 1H, H_2)

δ = 5,86 (s, 1H, H_4)

δ = 7,5-6,6 (m, 10H, H aromát.)

δ = 3,58 (s, 3H, $COOCH_3$)

4.H.2. Obtención de 1,2-difenil-3-oxa-7-aza-biciclo-

[3,3,0]-octano-4,6,8-triona (XIII)

Se hidrolizan 4 g de 2,3-diciano-3,4-difenil- γ -butirolactona por calefacción a reflujo, durante 3 hr, en una mezcla de - 60 ml de ácido acético, 40 ml de agua y 20 ml de ácido sulfúrico concentrado. Una vez fría la solución, se vierte sobre agua y se filtra el sólido precipitado. Rendimiento: 2,5 g (59%). Se recr \underline{is} taliza de etanol. p.f. 227°C (con descomposición)

Microanálisis:

Calculado para $C_{18}H_{13}NO_4$: C: 70,35% H: 4,23% N: 4,56%

Encontrado: C: 70,53% H: 4,36% N: 4,80%

Espectro IR (BrK) (Fig.59): 3260,2950,1820,1765,1720, -
 1600,1490,1440,1350,1320,1265,1215,1200,1190,1165,1110,1095,1070,
 1060,1030,1020,995,960,935,915,900,865,545,800,775,760,740,710, -
 695,650,625 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (Fig.60): δ = 5,85 (s, 1H, H_2) δ = 4,75 (s, 1H, H_5) δ = 7,6-7,0 (m, 10H, H aromát.)

Espectro de masas: Pico molecular a m/e = 307 (1%). Otros
 picos de intensidad superior al 10% son: 202(11), 201(100), 173
 (61), 130(16), 105(11), 102(85).

4.1. OBTENCION DE 2-AMINO-3-CIANO-4,5-DIARILFURANOS

Procedimiento general: Se refluxen 2 g del correspondien
 te 5-amino-2,3-dihidrofurano, durante 10 min., en 40 ml de etilen
 glicol. Una vez frfa la disolución, se vierte lentamente sobre -
 600 ml de agua. El sólido precipitado se filtra y se recristaliza
 de benceno. Debe evitarse un largo contacto de los cristales con
 el disolvente ya que los 2-aminofuranos se descomponen, algunos -
 con notable rapidez, dando 5-hidroxi- Δ^3 -pirrolín-2-onas (apartado
 4.J.). El 2-amino-3-ciano-4-(o-clorofenil)-5-fenilfurano(XV g) no
 se ha podido aislar puesto que descompone totalmente al recrista-
 lizar, dando resinas. Estos productos se han identificado por su
 punto de fusión y por comparación de sus espectros IR con los de
 muestras auténticas preparadas por el procedimiento de Gewald (33)

2-Amino-3-ciano-4,5-difenilfurano (XV a)

Rendimiento: 65%; p.f. 203-5°C (benceno)

p.f. bibliográfico: 204-6°C (33), 207-8°C (32)

Espectro IR (BrK) (Fig.61): 3480,3450,3330,3270,3210, -
2230,1665,1605,1590,1505,1460,1440,1305,1210,1070,1030,960,925, -
770,710,700,680,665 cm^{-1} .Este espectro es idéntico al de una muestra de 2-aminofu
rano preparada según el procedimiento de Gewald (33), a partir de
benzoína y malononitrilo.2-Amino-3-ciano-4-fenil-5-(p-metoxifenil)-furano (XV b)

Rendimiento: 55%; p.f. 178-80°C (benceno)

P.f. bibliog.: 182-3°C (32)

Espectro IR (BrK) (Fig.62): 3465,3315,3260,3200,2220, -
1655,1610,1595,1585,1515,1495,1465,1450,1440,1415,1295,1250,1185,
1180,1115,1070,1050,1025,955,835,785,765,705,675,635 cm^{-1} .2-Amino-3-ciano-5-fenil-4-(p-metoxifenil)-furano (XV c)

Rendimiento: 57%; p.f. 170-2°C (benceno)

P.f. bibliog.: 176-7°C (32)

Espectro IR (BrK) (Fig.63): 3440,3320,3260,3200,3000, -
2840,2220,1655,1605,1580,1515,1455,1440,1360,1305,1285,1250,1180,
1165,1110,1070,1035,970,955,915,855,825,795,765,735,695,690,675,-
660,630 cm^{-1} .Este espectro es idéntico al de una muestra de 2-aminofu
rano preparada según el procedimiento de Gewald (33), a partir de
benzanisofna y malononitrilo.

2-Amino-3-ciano-4,5-di-(p-metoxifenil)-furano (XV d)

Rendimiento: 55%; p.f. 186-8°C (benceno)

Microanálisis:

Calculado para $C_{19}H_{16}N_2O_3$: C: 71,25% H: 5,00% N: 8,75%

Encontrado: C: 71,32% H: 4,83% N: 8,60%

Espectro IR (BrK) (Fig.64): 3470,3320,3260,3200,2935, -
2840,2220,1655,1610,1600,1580,1520,1500,1460,1445,1435,1410,1305,
1295,1285,1245,1200,1180,1170,1110,1105,1065,1045,1030,950,840, -
820,795,730,675,665,645 cm^{-1} .

Este espectro es idéntico al de una muestra de 2-aminofurano preparada según el procedimiento de Gewald (33), a partir de anisofina y malononitrilo.

2-Amino-3-ciano-5-fenil-4-(p-metilfenil)-furano (XV e)

Rendimiento: 60%; p.f. 189-90°C (benceno)

P.f. bibliog.: 191-2°C (32)

Espectro IR (BrK) (Fig.65): 3465,3320,3260,3210,2230, -
1650,1610,1585,1520,1455,1445,1115,1065,1025,960,915,855,815,765,
700,675,660 cm^{-1} .

2-Amino-3-ciano-4-(p-clorofenil)-5-fenilfurano (XV f)

Rendimiento: 70%; p.f. 220-2°C (benceno)

P.f. bibliog.: 221-3°C (32)

Espectro IR (BrK) (Fig.66): 3450,3310,3250,3200,2220, -
1650,1590,1580,1490,1450,1430,1085,1055,1015,950,910,850,810,760,
695,670 cm^{-1} .

4.J. OBTENCION DE 3-CIANO-5-HIDROXI-4,5-DIARIL-
- Δ^3 -PIRROLIN-2-ONAS

Procedimiento general: Se disuelve 1 g del 2-amino-3-cianofurano XV correspondiente en 50 ml de acetonitrilo comercial (0,2% de humedad), calentando ligeramente. La solución se mantiene durante 3 días, en contacto con la atmósfera y a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se elimina el disolvente. En el caso de XVI c y XVI d, la transformación es completa y el producto se purifica por recristalización; en el caso de XVI b y XVI e, queda algo de producto de partida y la Δ^3 -pirrolin-2-ona se aísla por cromatografía en columna, eluyendo con benceno.

Estos productos también pueden obtenerse de las aguas madres de recristalización de los 2-amino-3-ciano-4,5-diarilfuranos mediante procedimientos similares a los expuestos.

Los compuestos XV a y XV f son mucho más resistentes a la transformación, y no se han aislado las pirrolinonas correspondientes.

3-Ciano-5-hidroxi-4,5-difenil- Δ^3 -pirrolin-2-ona (XVI a)

Su formación a partir del 2-aminofurano correspondiente es muy lenta y no se ha aislado; no obstante, operando como se ha expuesto, se ha podido detectar su existencia en la disolución por cromatografía en capa fina, comparando su R_f con el de una muestra auténtica preparada según el procedimiento de Anderson y col. (101), a partir de bencilo y cianacetamida.

3-Ciano-5-hidroxi-4-fenil-5-(p-metoxifenil)- Δ^3 -pirrolin-
-2-ona (XVI b)

Rendimiento: 80%; p.f. 194-6°C d (etanol)

Microanálisis:

Calculado para $C_{18}H_{14}N_2O_3$: C: 70,59% H: 4,57% N: 9,15%

Encontrado: C: 70,30% H: 4,67% N: 9,02%

Espectro IR (BrK) (Fig.67): 3340,2840,2230,1715,1670, -
1610,1575,1515,1430,1390,1355,1310,1260,1210,1180,1175,1115,1100,
1060,1040,1025,995,915,865,840,790,765,685 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (Fig.68):

δ = 9,25 (s, 1H, -NH-)

δ = 7,7-6,6 (m, 9H, H aromát)

δ = 7,23 (s, 1H, OH) (Desaparece por adición de TFA)

δ = 3,60 (s, 3H, OCH₃)

3-Ciano-5-hidroxi-5-fenil-4-(p-metoxifenil)- Δ^3 -pirrolin-
-2-ona (XVI c)

Rendimiento: 75%; p.f. 227-9°C d (acetonitrilo)

Microanálisis:

Calculado para $C_{18}H_{14}N_2O_3$: C: 70,59% H: 4,57% N: 9,15%

Encontrado: C: 70,73% H: 4,23% N: 9,34%

Espectro IR (BrK) (Fig.69): 3360,3260,2950,2850,2225, -
1720,1670,1610,1585,1515,1495,1465,1455,1430,1390,1355,1320,1300,
1280,1200,1160,1130,1085,1065,1020,1010,1000,980,930,910,865,855,
840,815,800,780,770,740,715,695,680,645,625 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (Fig.70):

δ = 9,20 (s, 1H, -NH-)

$\delta = 7,33$ (s, 1H, OH) (Desaparece por adición de TFA)

$\delta = 7,9-6,7$ (m, 9H, H aromát.)

$\delta = 3,67$ (s, 3H, OCH₃)

3-Ciano-5-hidroxi-4,5-di-(p-metoxifenil)- Δ^3 -pirrolín-

-2-ona (XVI d)

Rendimiento: 80%; p.f. 232-4°C d (acetonitrilo)

Microanálisis:

Calculado para C₁₉H₁₆N₂O₄: C: 67,85% H: 4,76% N: 8,33%

Encontrado: C: 68,07% H: 4,50% N: 8,61%

Espectro IR (BrK) (Fig.71): 3340,3240,3000,2960,2930, -
2840,2225,1710,1665,1605,1580,1510,1455,1425,1385,1350,1320,1300,
1280,1250,1195,1175,1160,1140,1100,1065,1025,1010,995,910,865,845,
815,790,770,750,675,640 cm⁻¹.

Espectro RMN (DMSO-d₆) (Fig.72)

$\delta = 9,10$ (s, 1H, -NH-)

$\delta = 7,25$ (s, 1H, OH) (Desaparece por adición de TFA)

$\delta = 7,8-6,6$ (m, 8H, H aromát.)

$\delta = 3,67$ (s, 3H, OCH₃)

$\delta = 3,61$ (s, 3H, OCH₃)

Espectro de masas: Pico molecular m/e= 336(28%); otros -
picos importantes: m/e= 337(7),335(7),321(3),320(5),319(5),318(8),
276(3),157(8),136(10),135(100),114(5),108(8),107(5),92(3),77(7).

3-Ciano-5-hidroxi-5-fenil-4-(p-metilfenil)- Δ^3 -pirrolín-

-2-ona (XVI e)

Rendimiento: 65%; p.f. 218-20°C d (benceno)

Microanálisis:

Calculado para $C_{18}H_{14}N_2O_2$: C: 74,48% H: 4,83% N: 9,65%

Encontrado: C: 74,75% H: 4,81% N: 9,34%

Espectro IR (BrK) (Fig.73): 3260,2230,1715,1610,1595, -
1560,1495,1450,1410,1390,1350,1190,1175,1155,1135,1090,1070,1030,
1000,980,925,905,865,825,815,780,765,715,705,685 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (Fig.74): δ = 9,21 (s, 1H, -NH-) δ = 7,33 (s, 1H, OH) (Desaparece por adición de TFA) δ = 7,7-6,9 (m, 9H, H aromát.) δ = 2,22 (s, 3H, CH₃)

///

5. COLECCION DE ESPECTROS



BIBLIOTECA

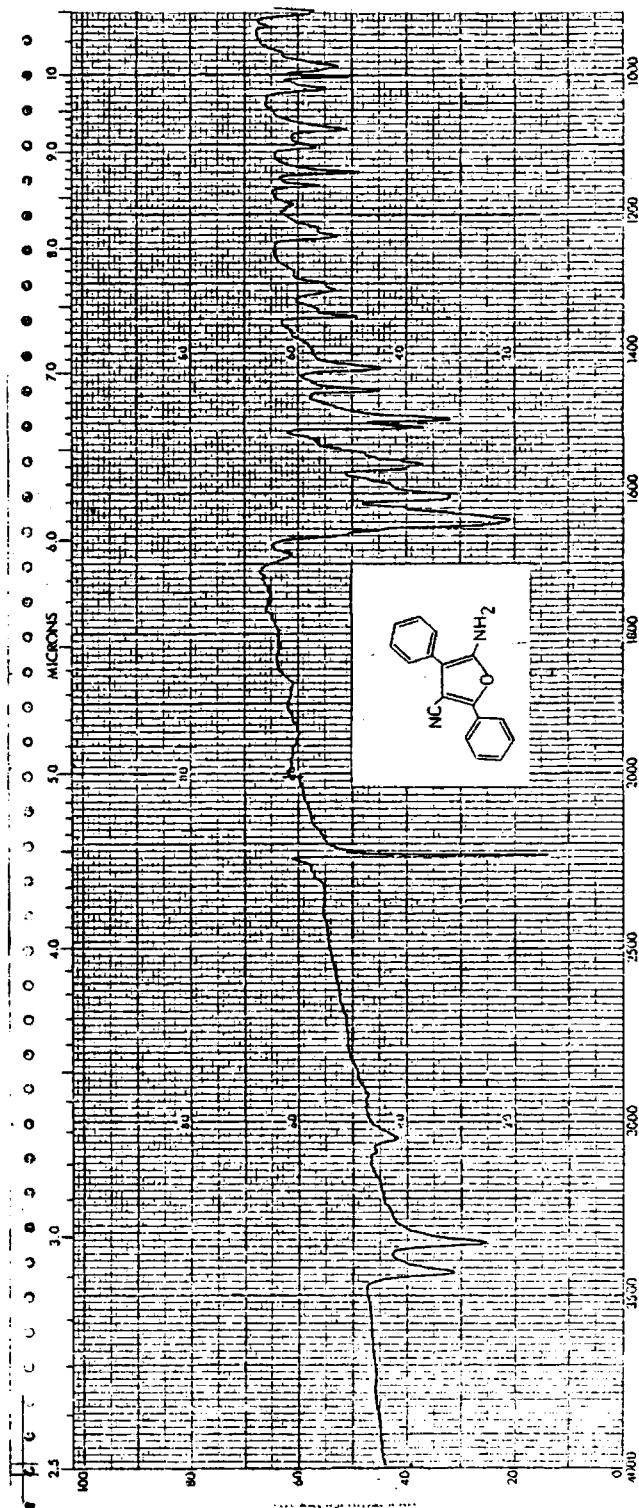


Figura 1

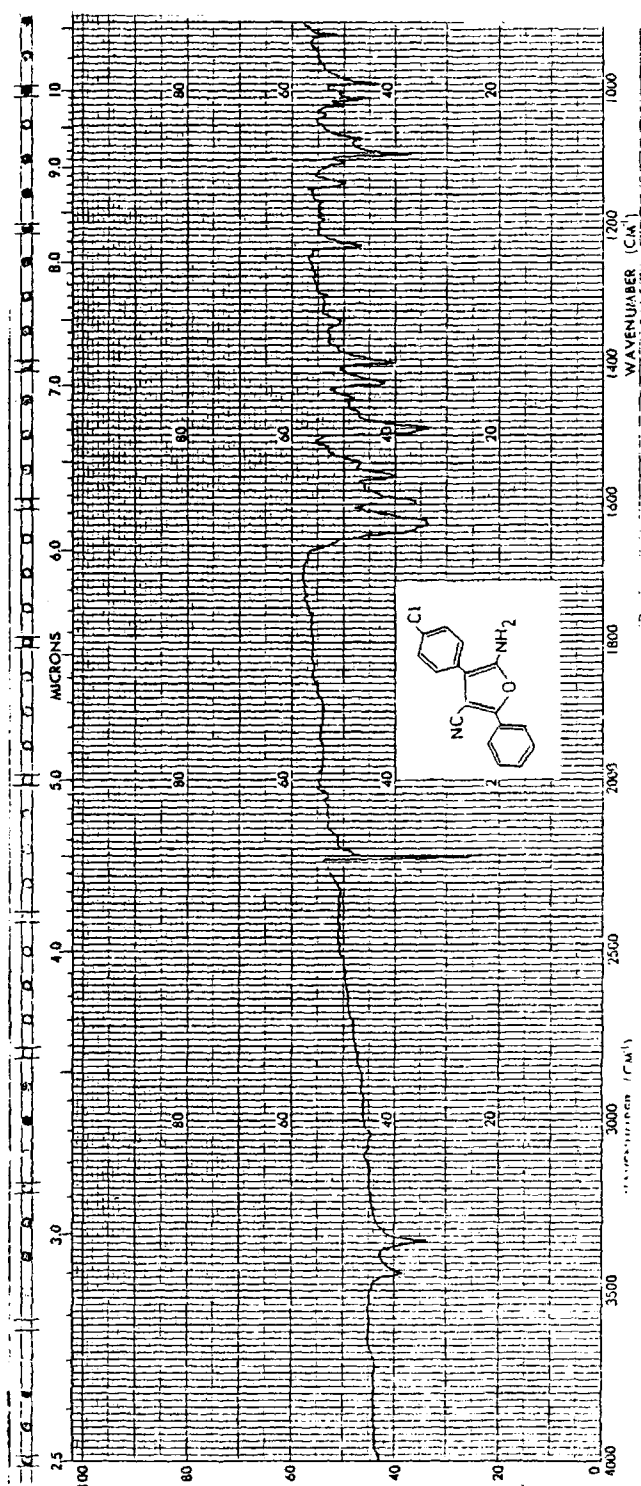


Figura 2

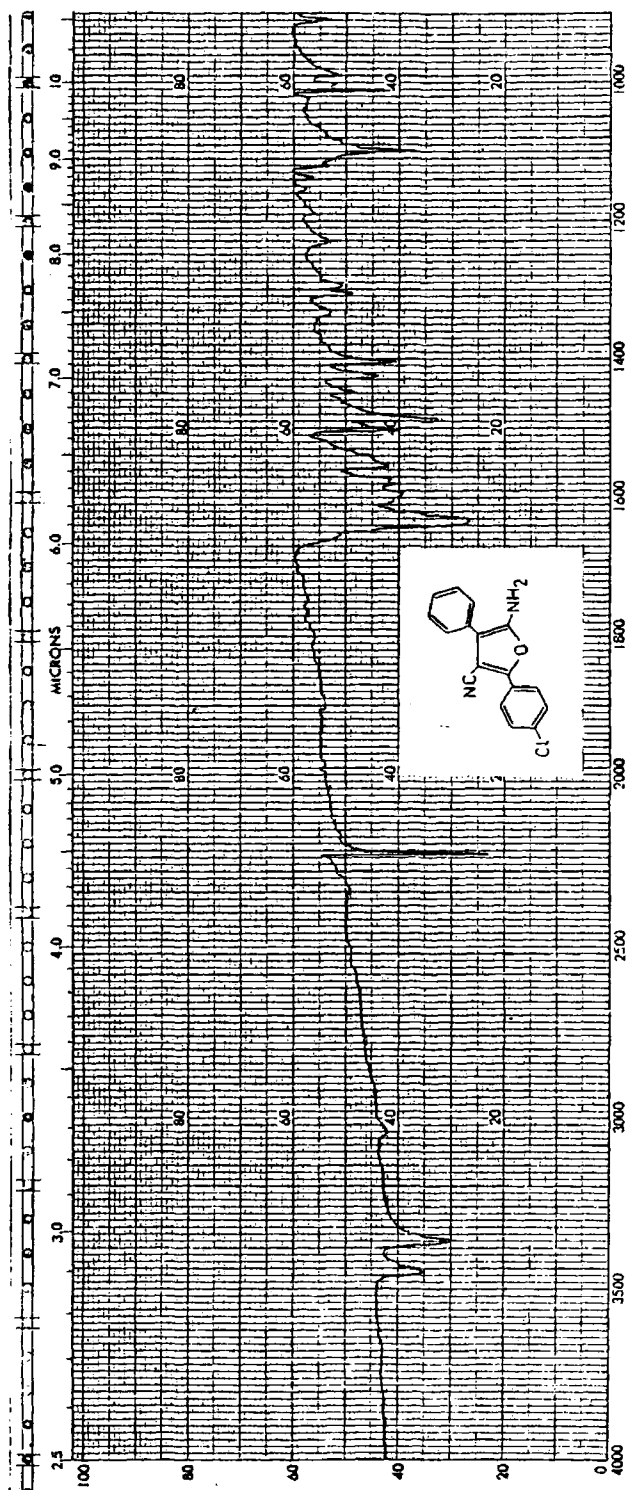


Figura 3

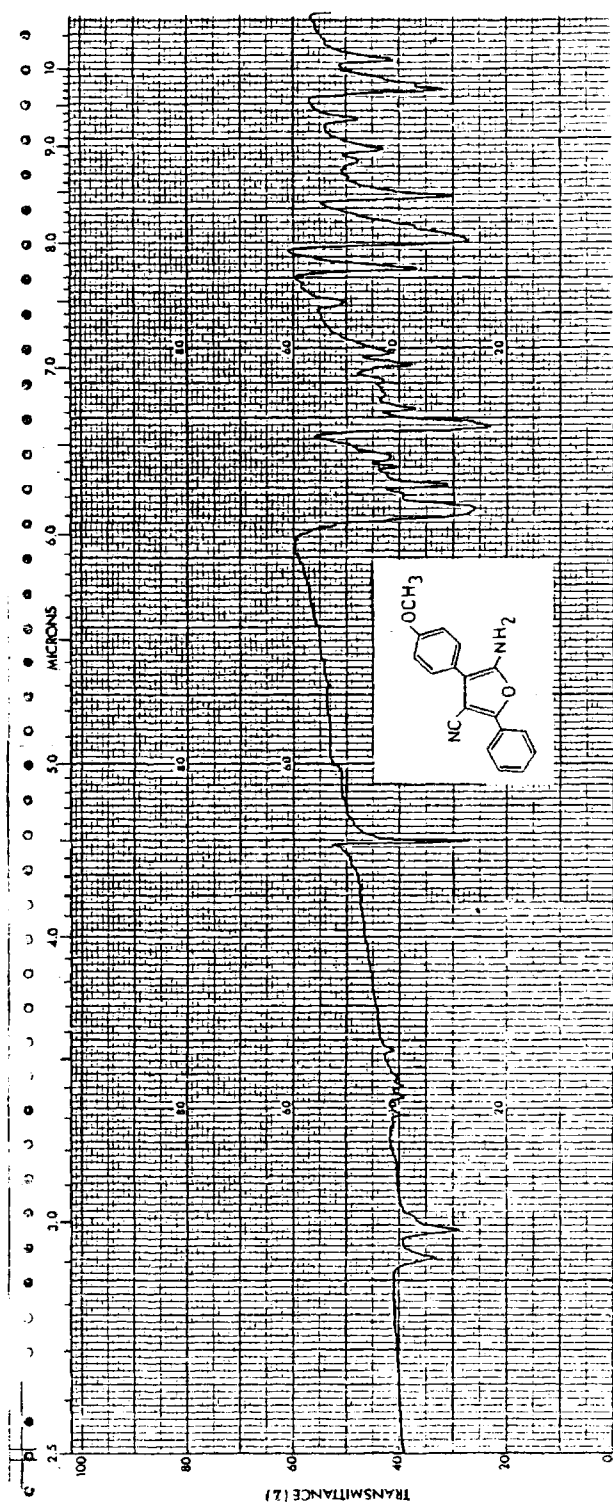


Figura 4

Figura 5

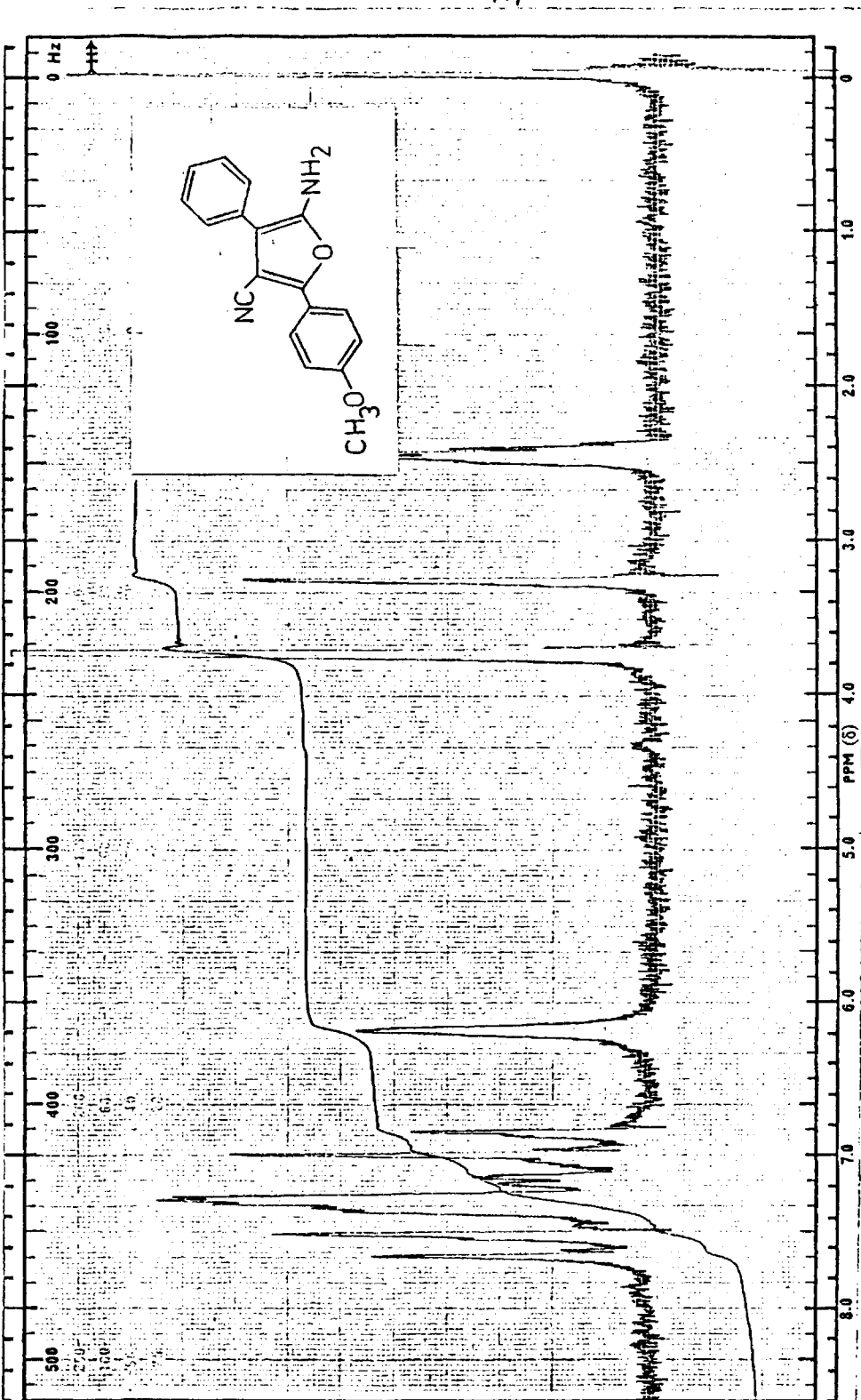


Figura 6

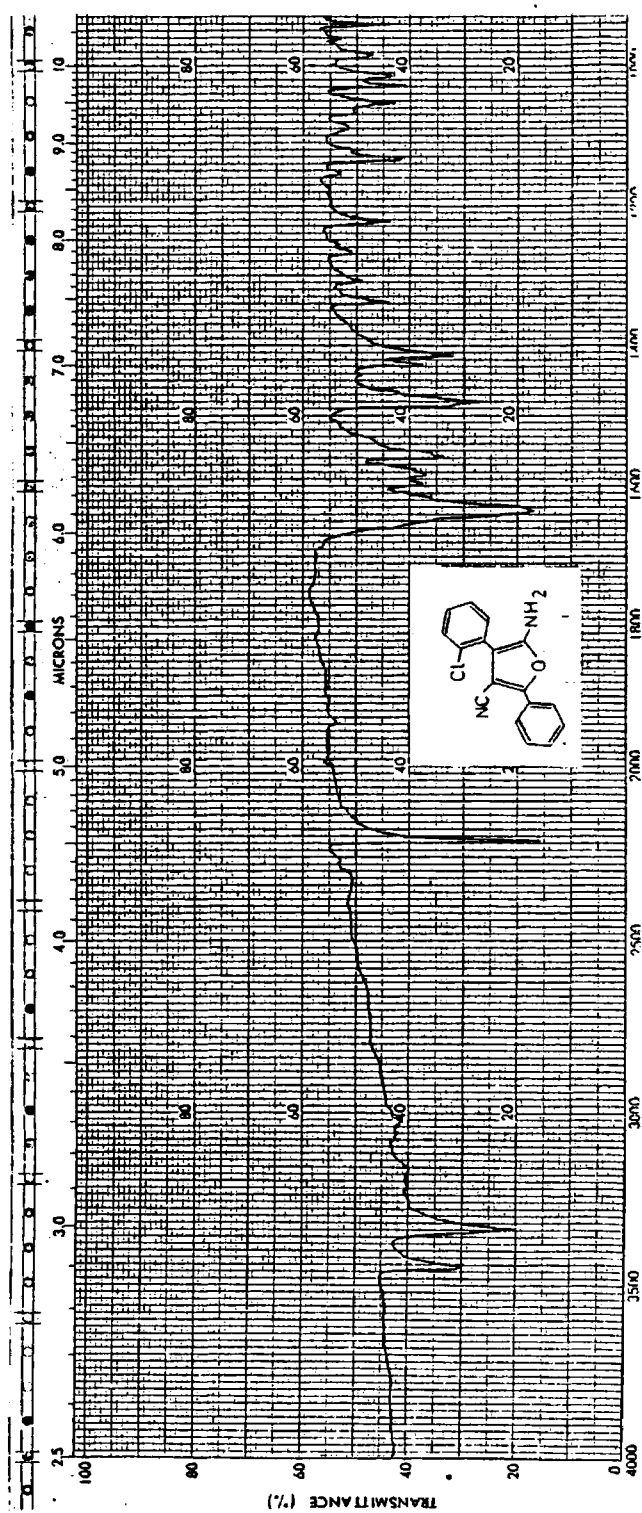


Figure 7

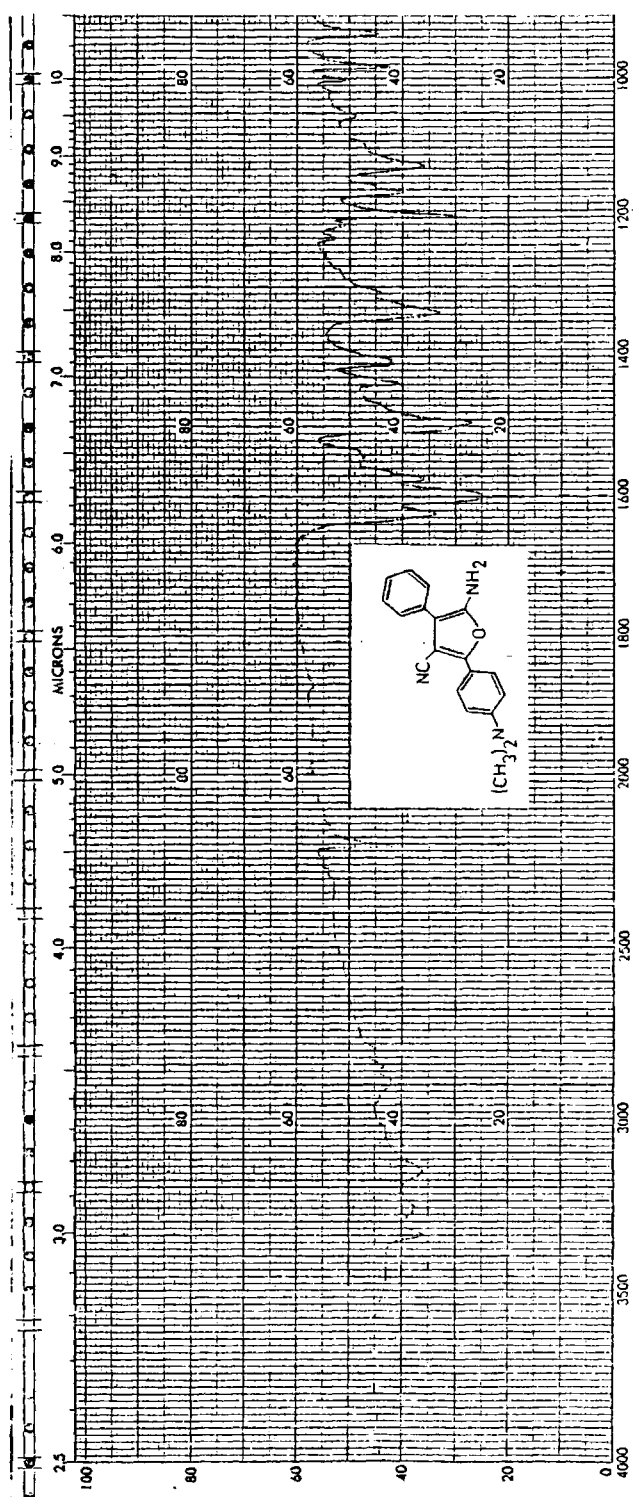


Figura 8

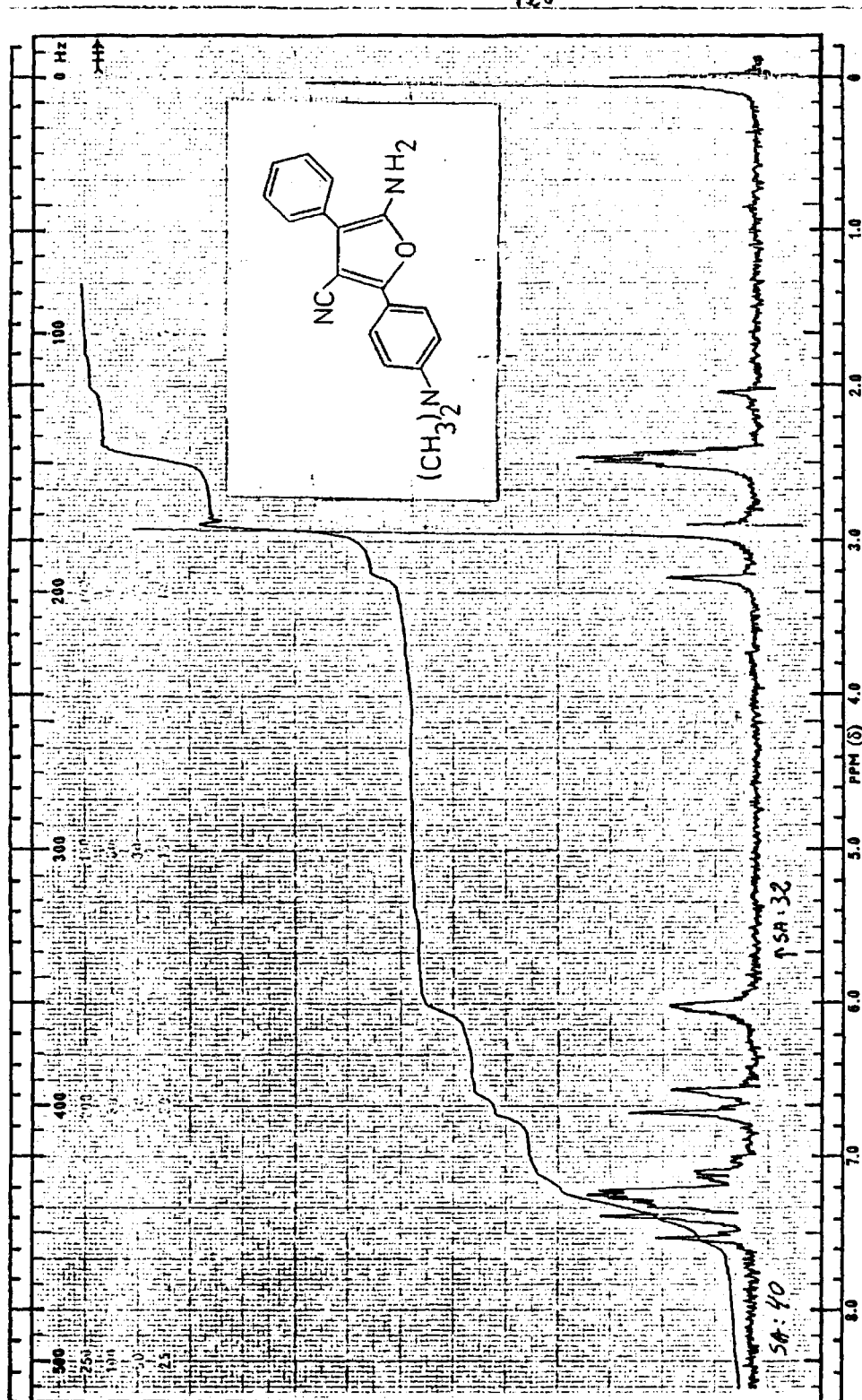


Figura 9

12.1

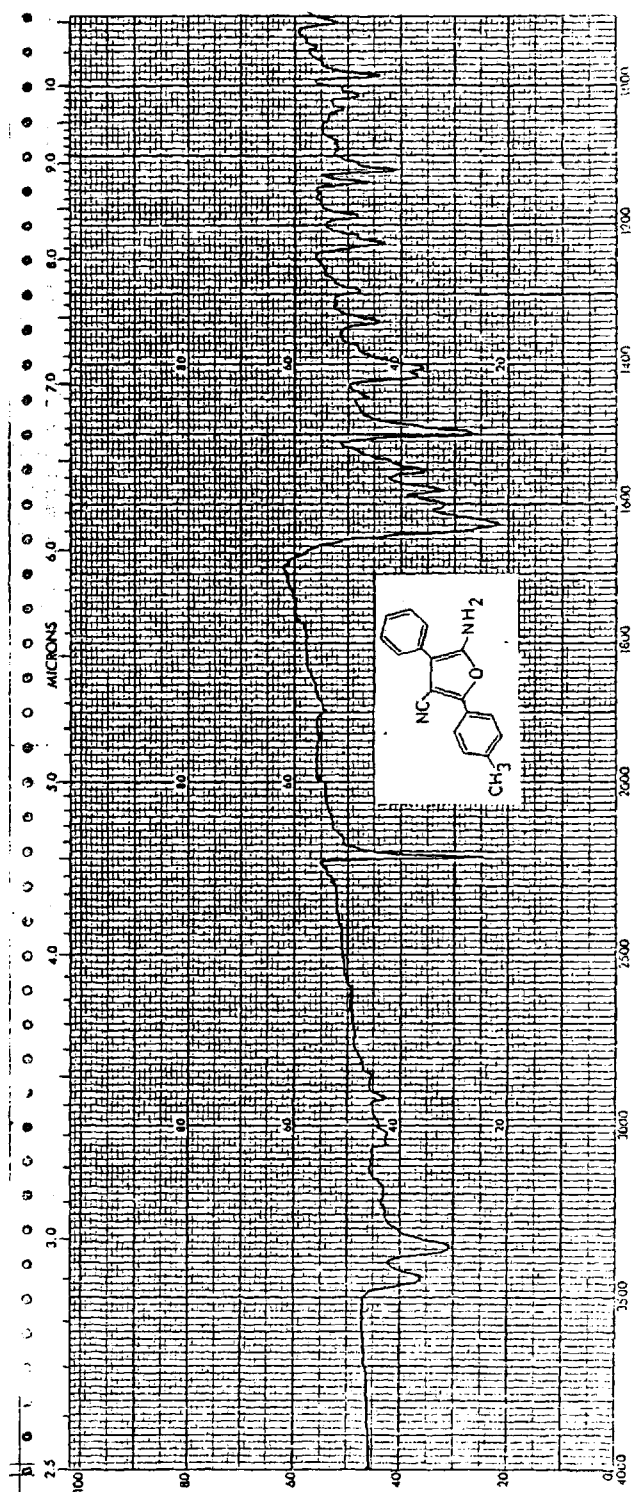


Figure 10

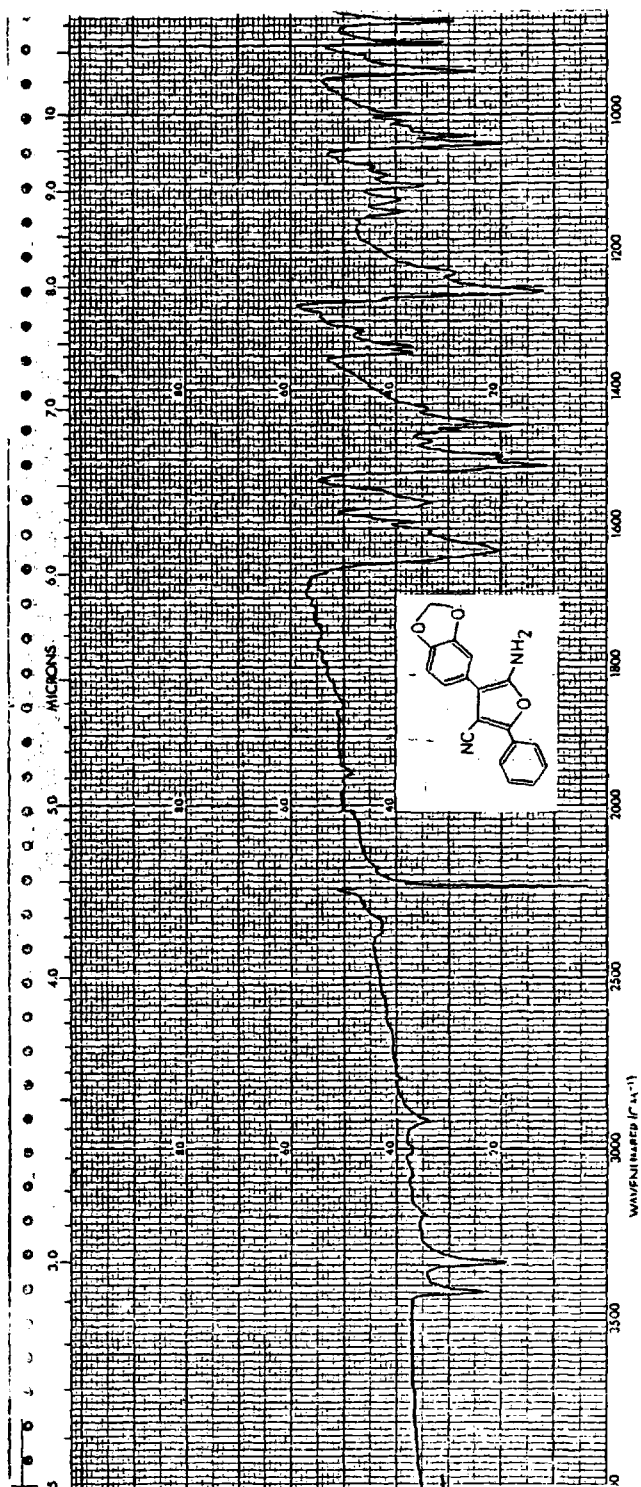


Figure 11

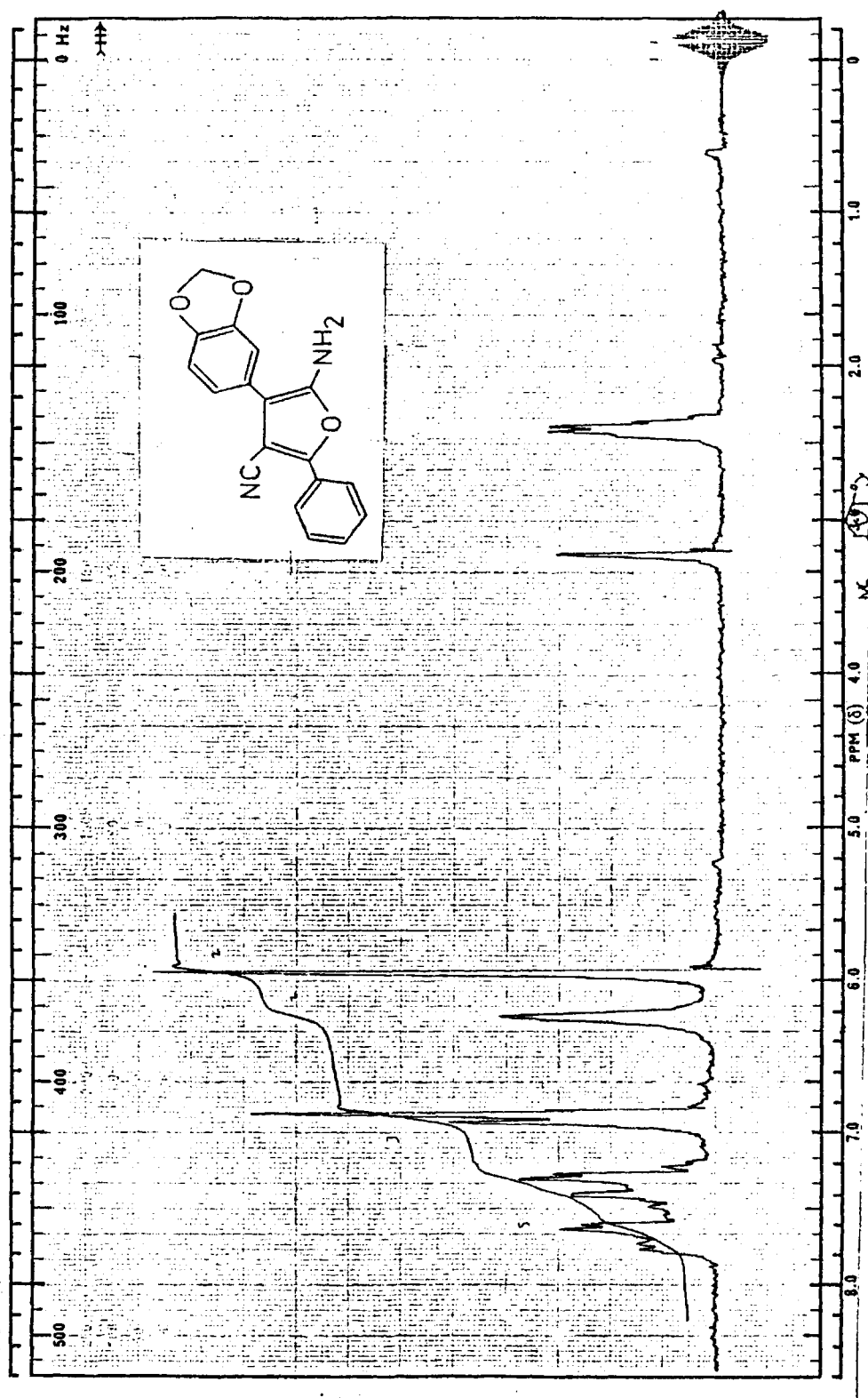


Figura 12

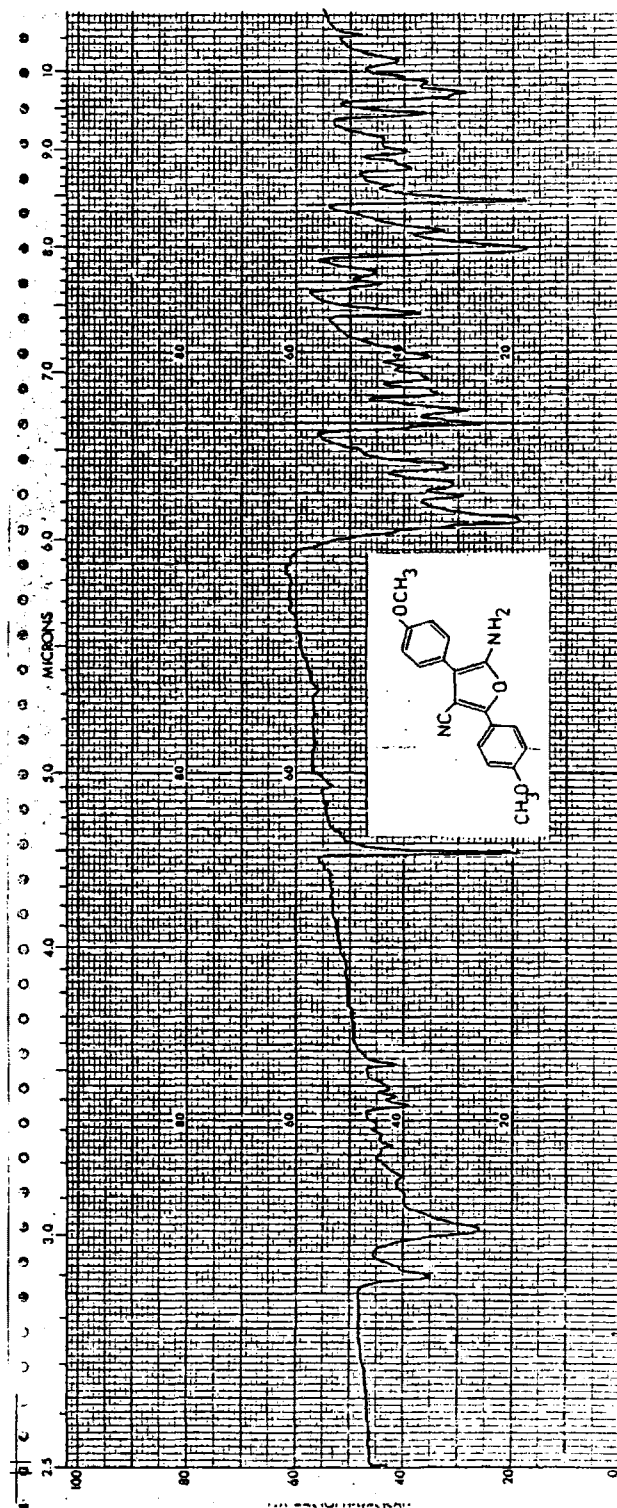


Figura 13

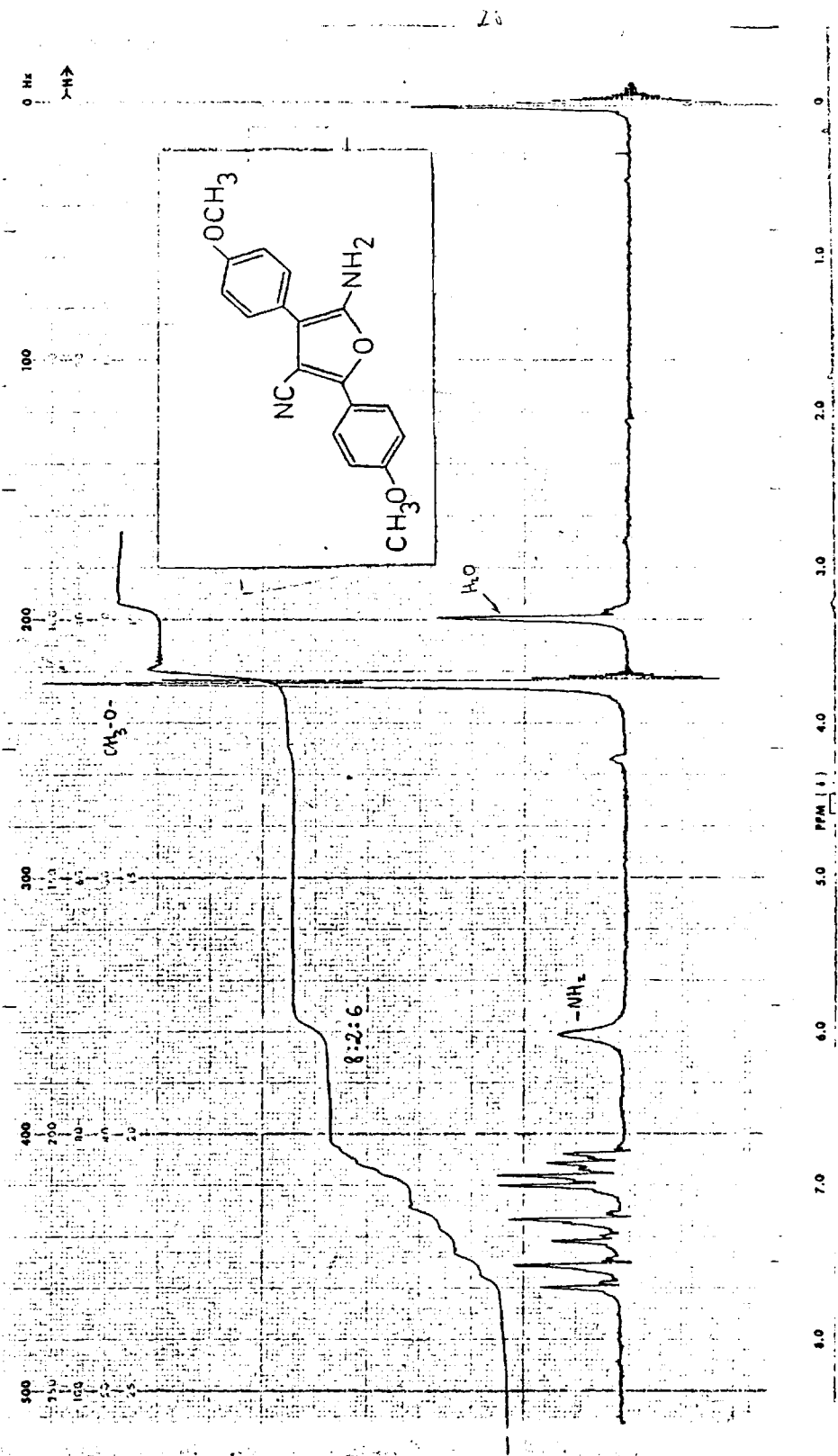


Figura 14

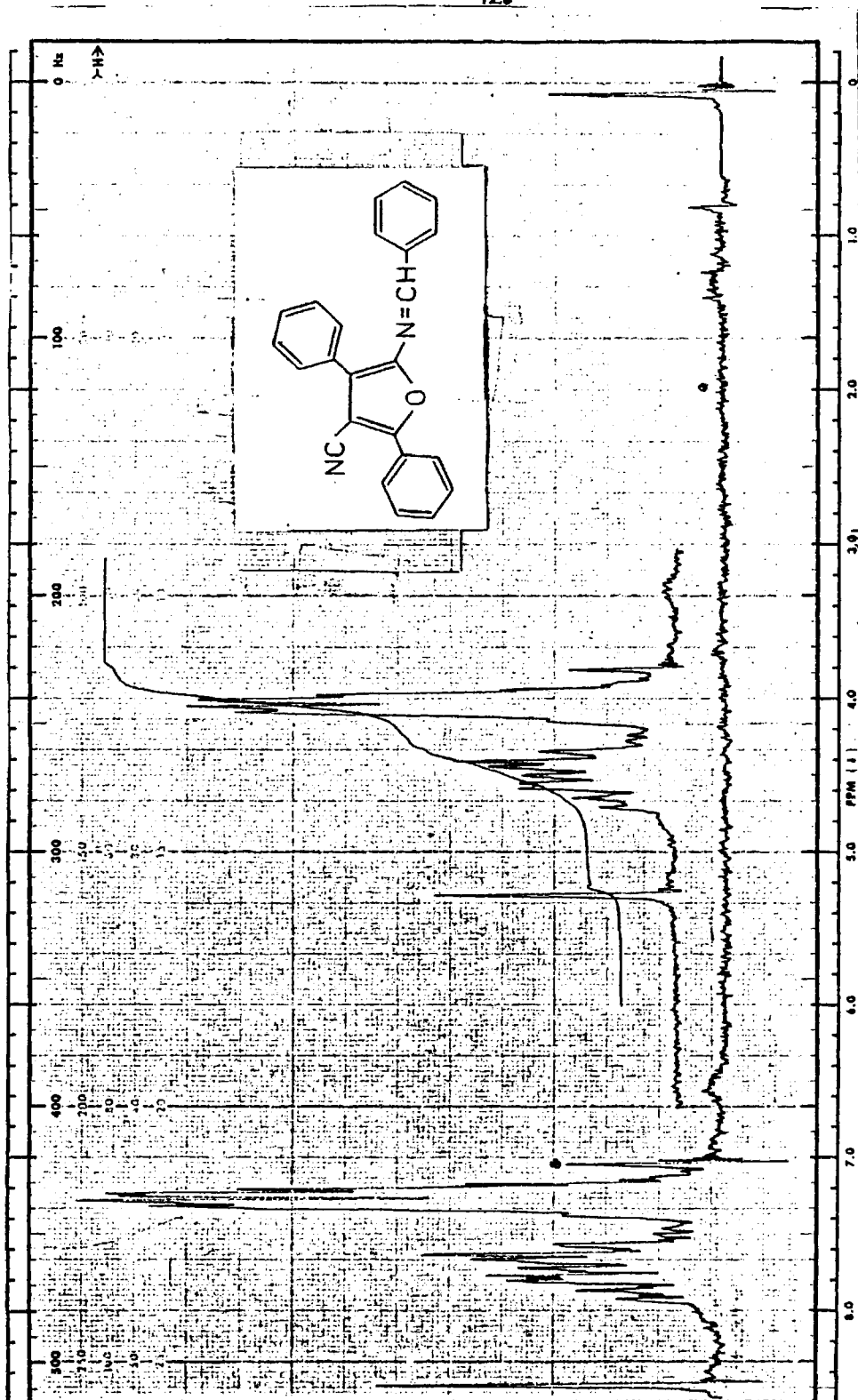


Figura 15

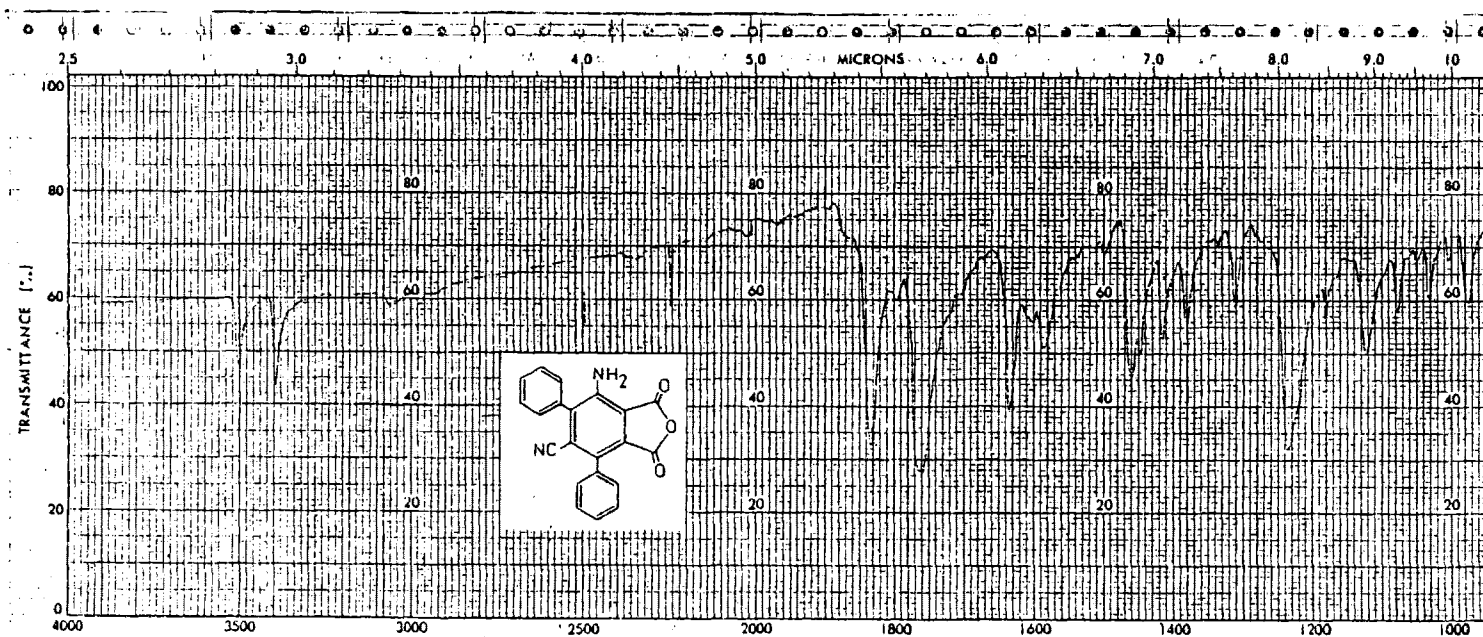


Figura 16

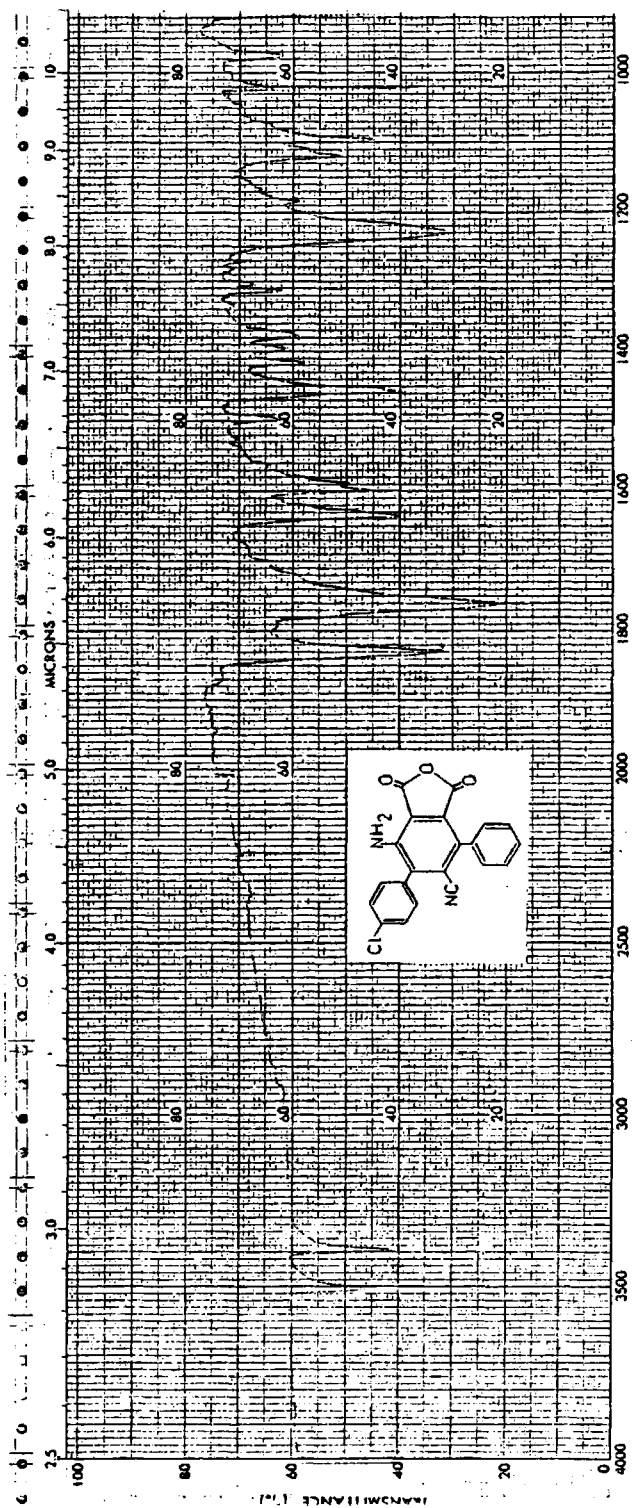


Figura 17

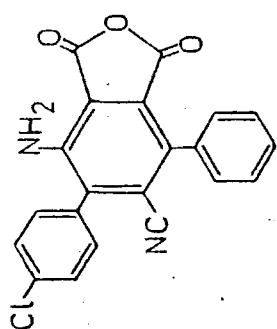


Figure 18

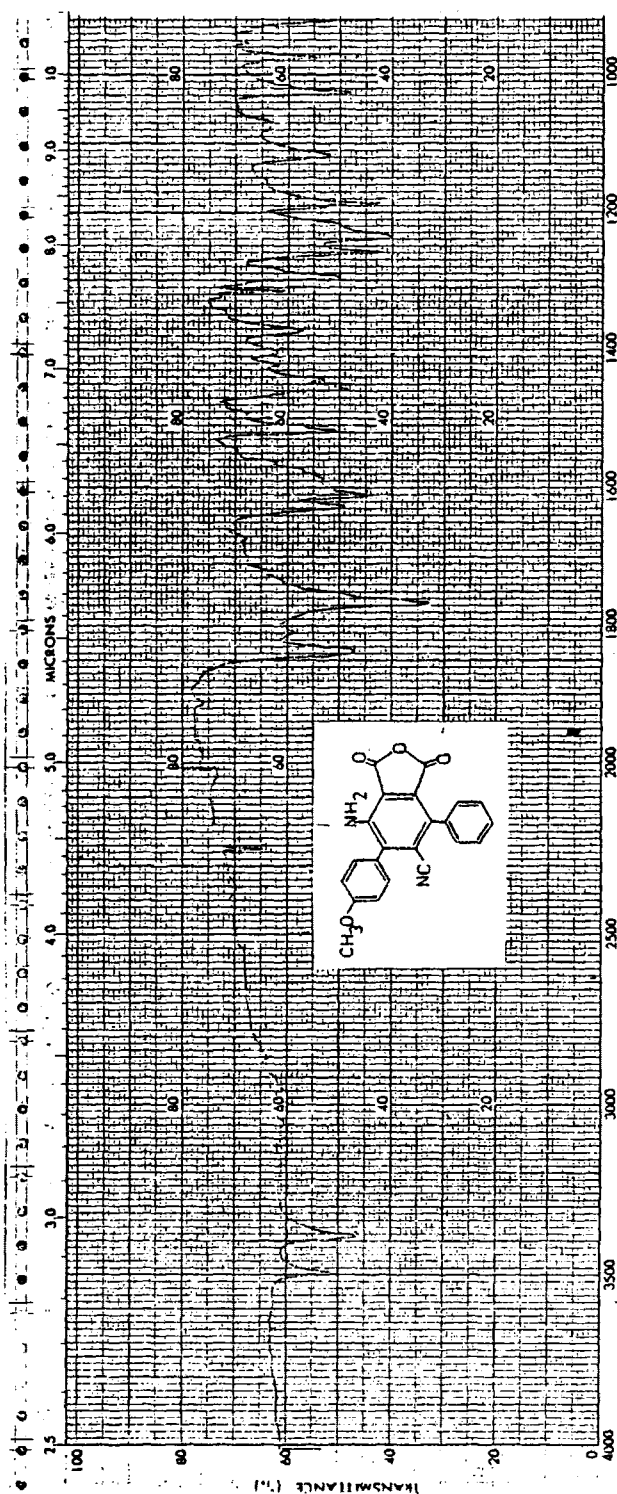


Figura 19

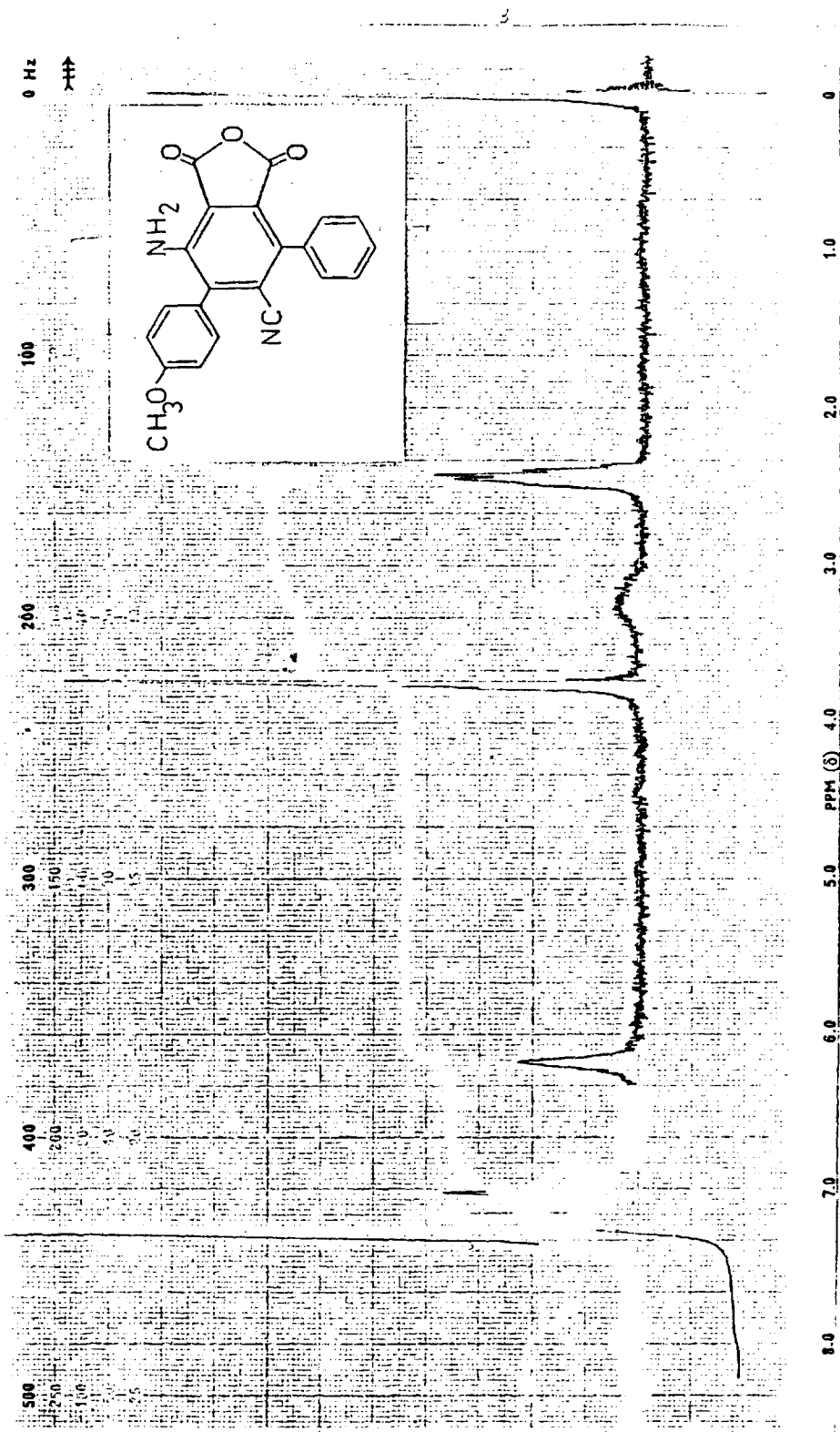


Figura 20

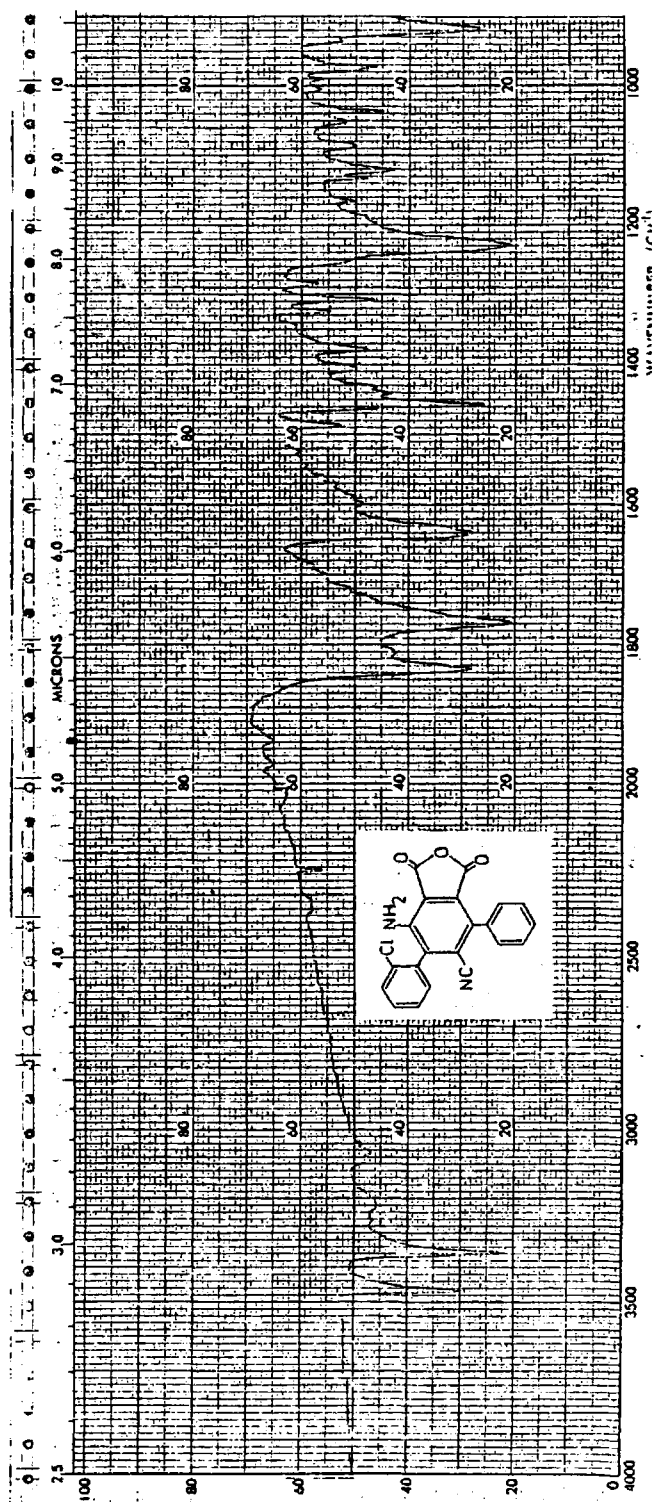


Figure 21

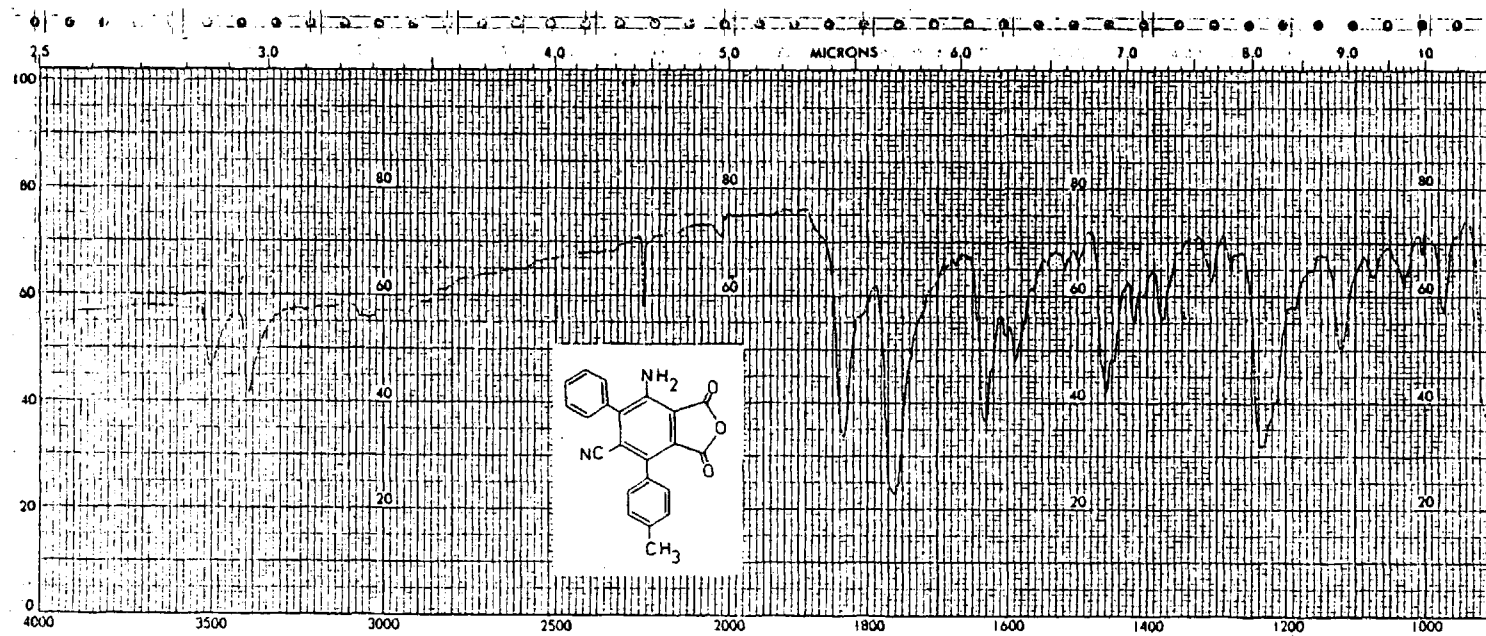
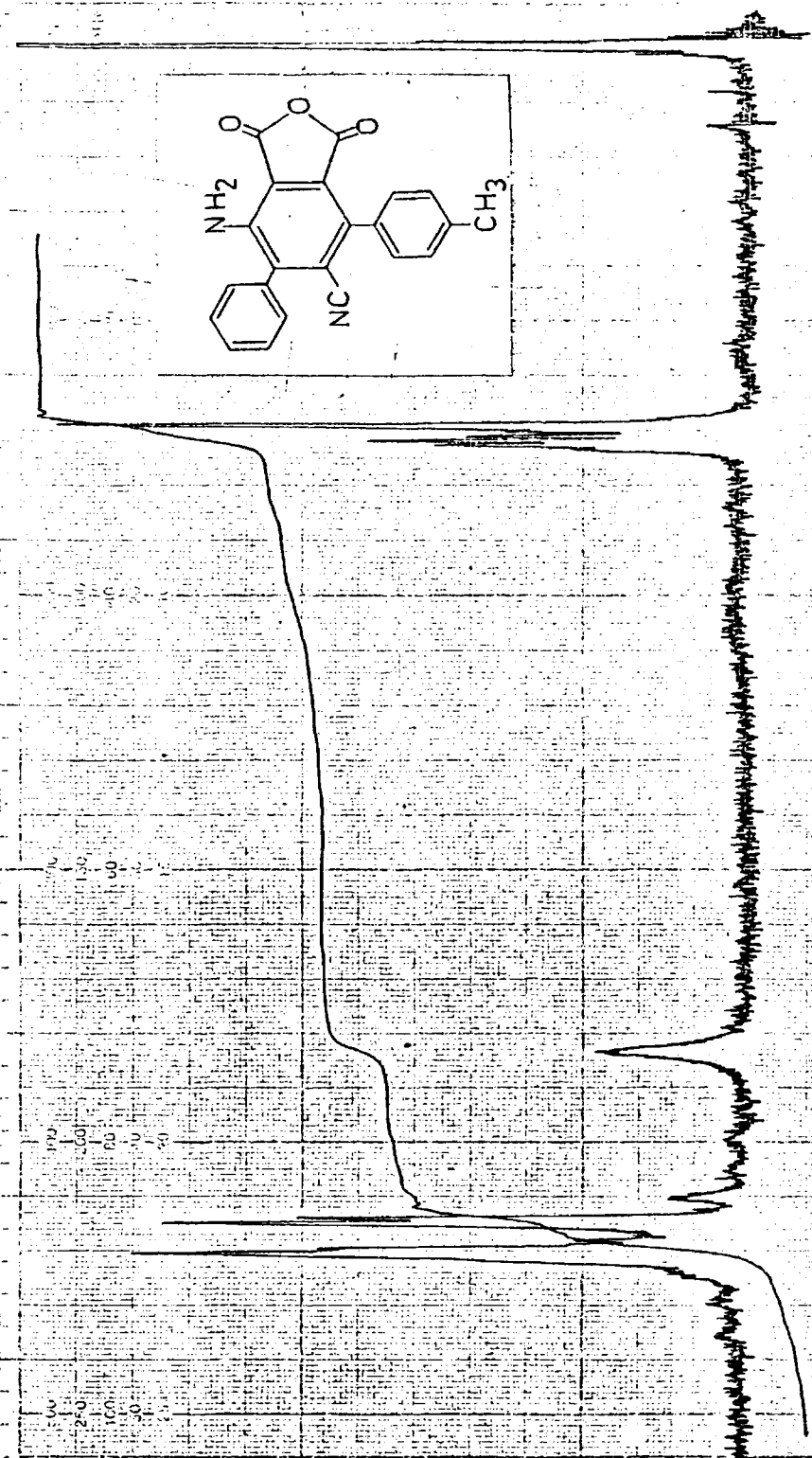
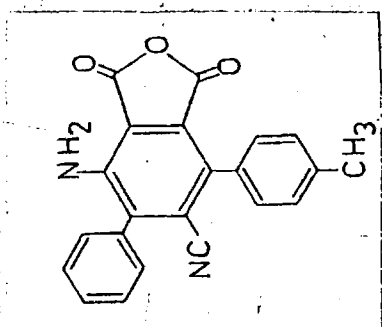


Figura 22



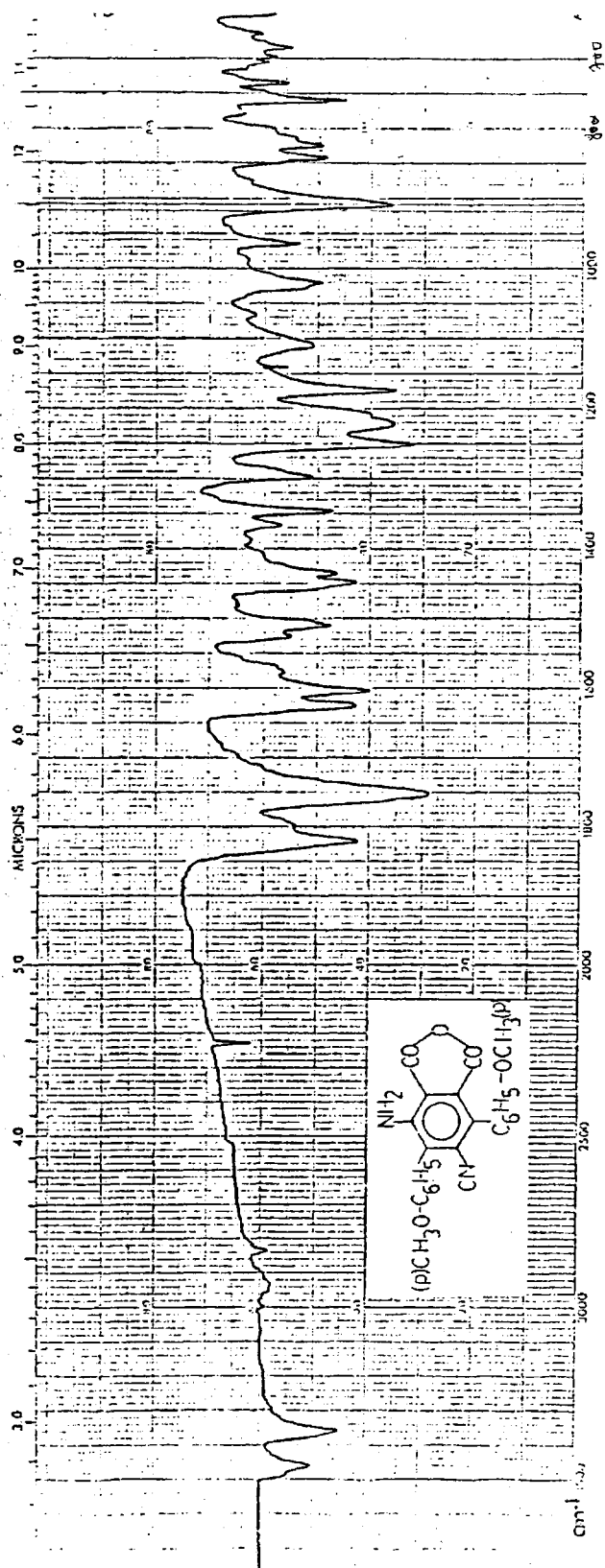


Figura 24

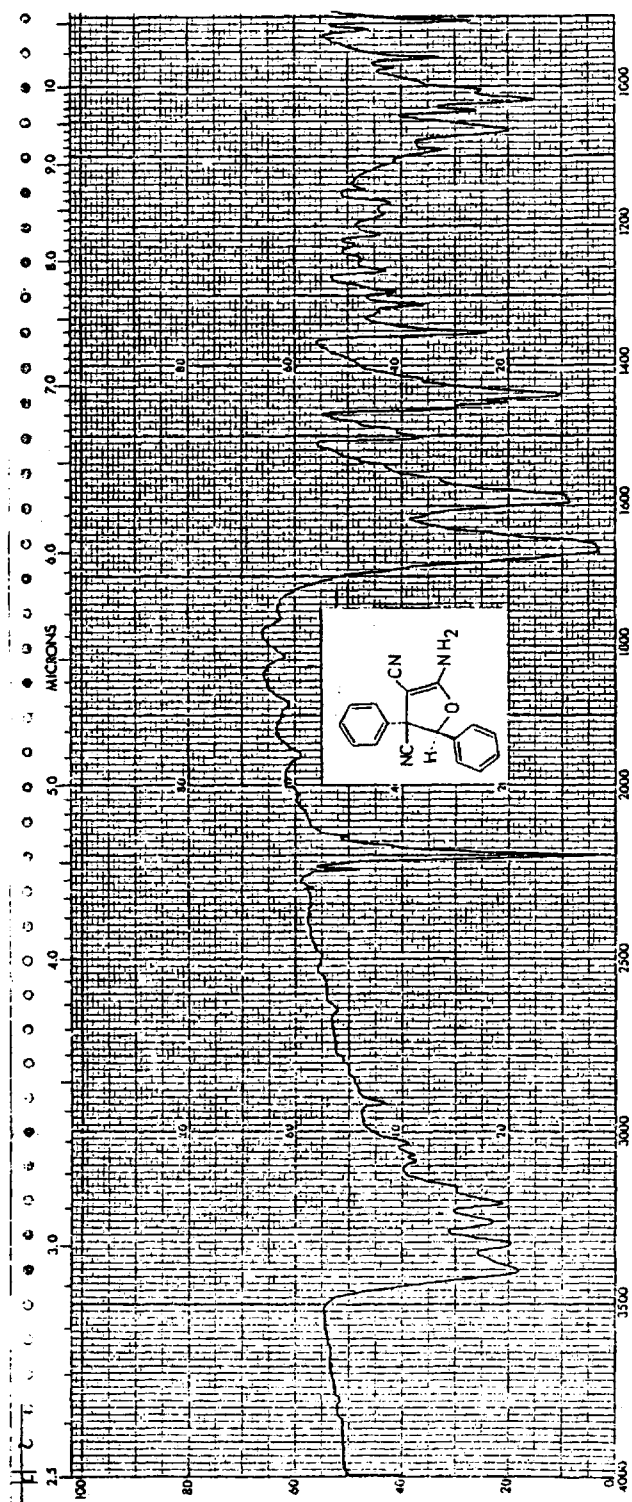


Figura 25

137

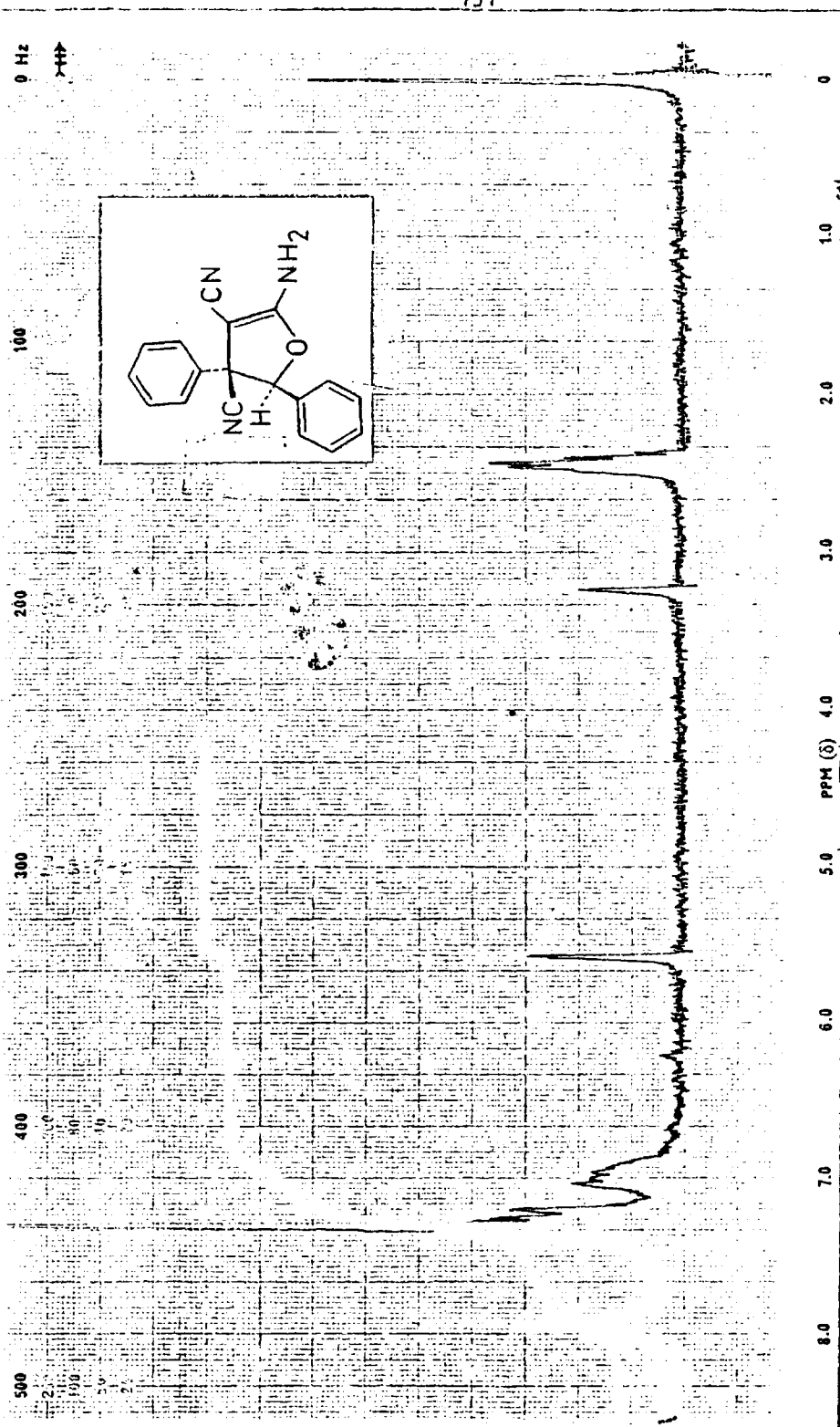


Figura 26

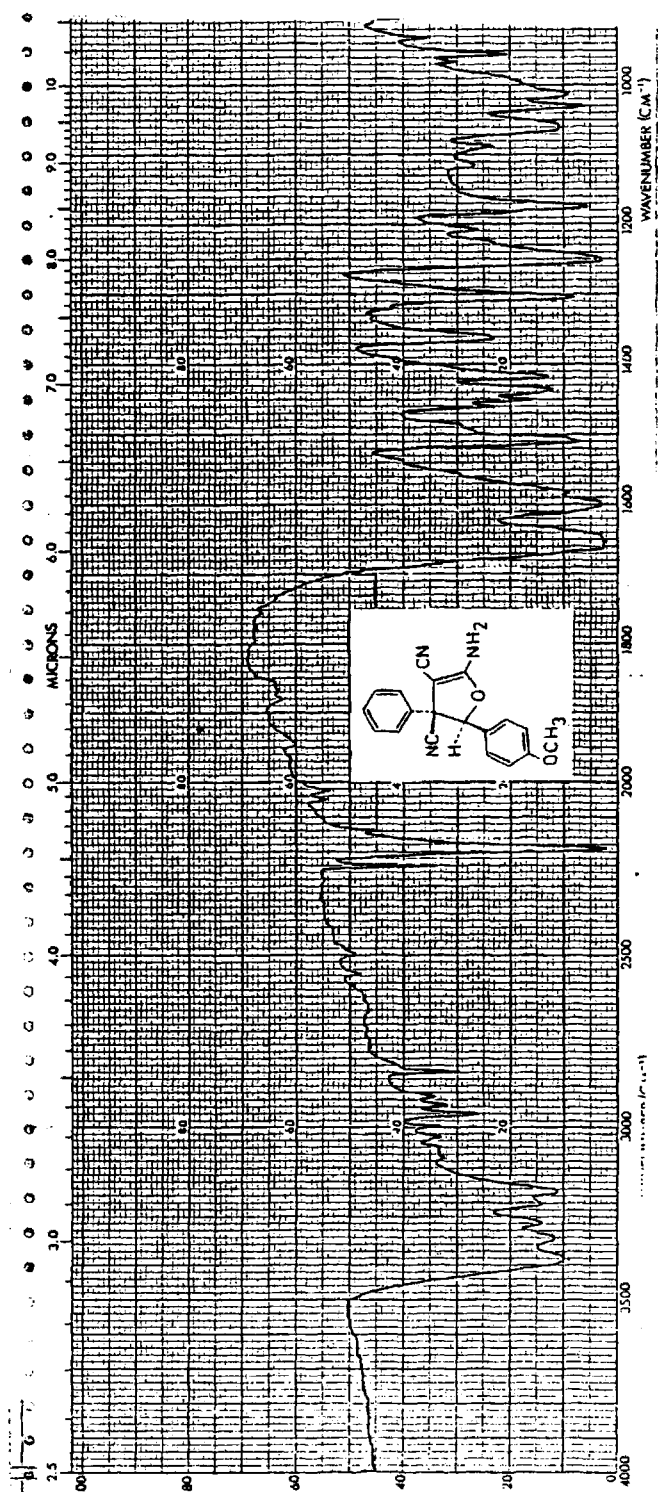


Figura 27

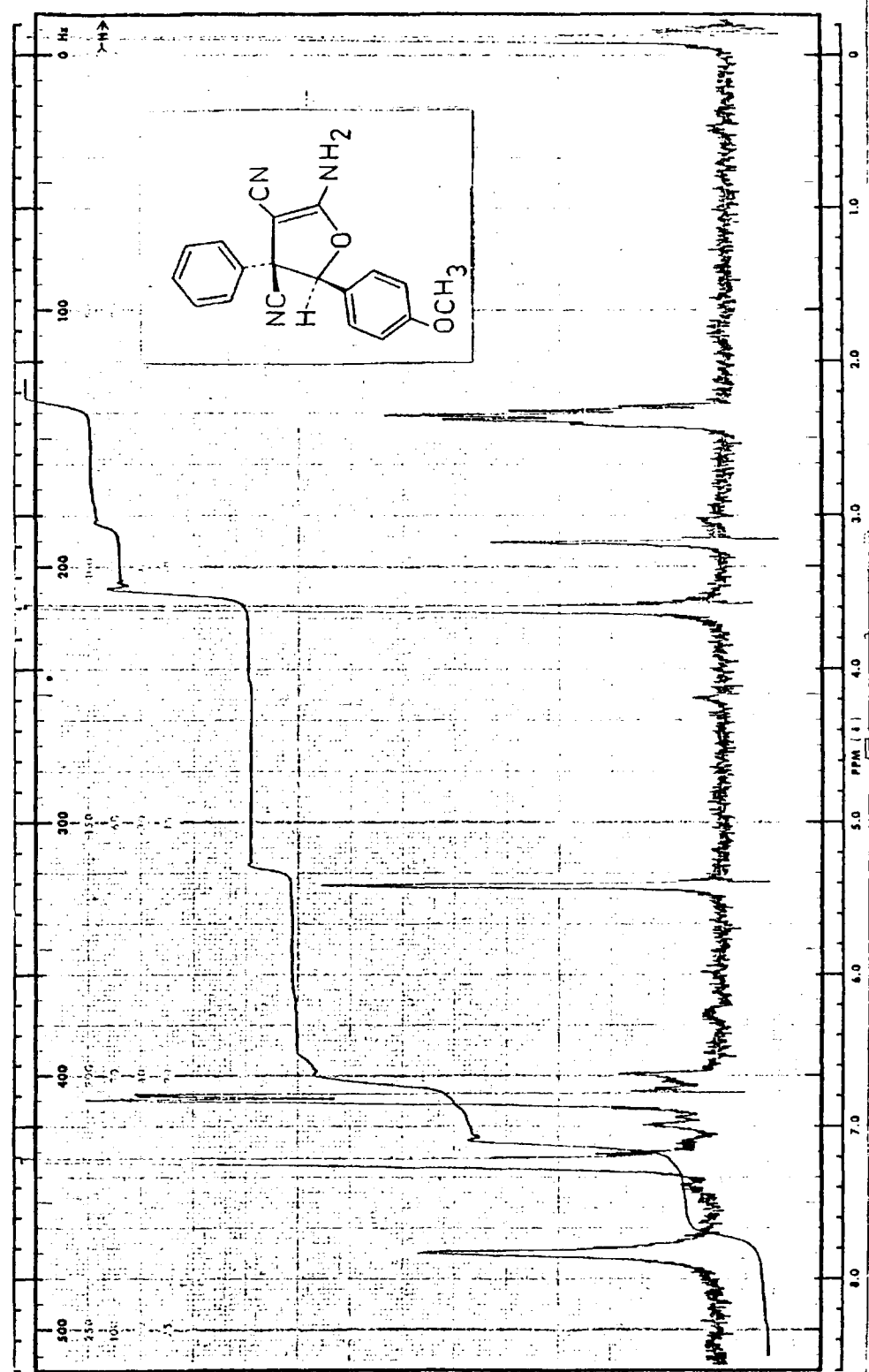


Figura 28

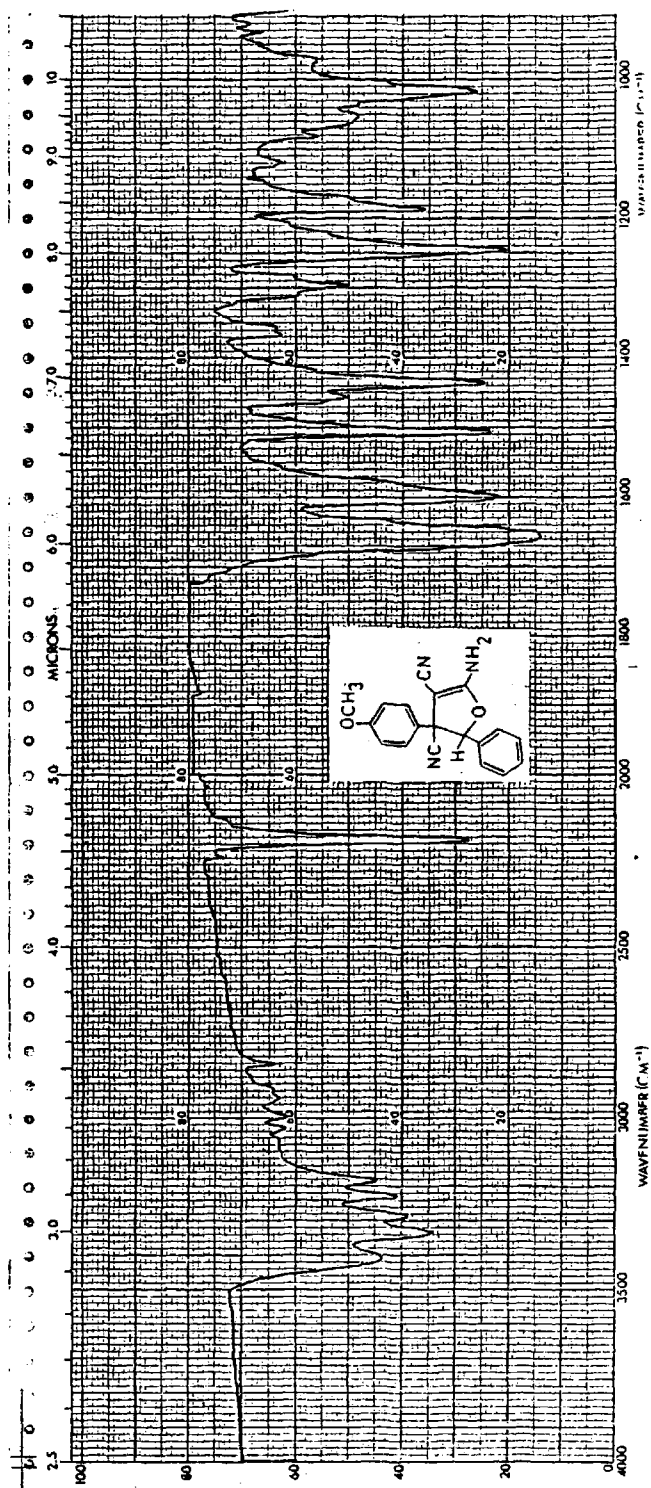


Figura 29

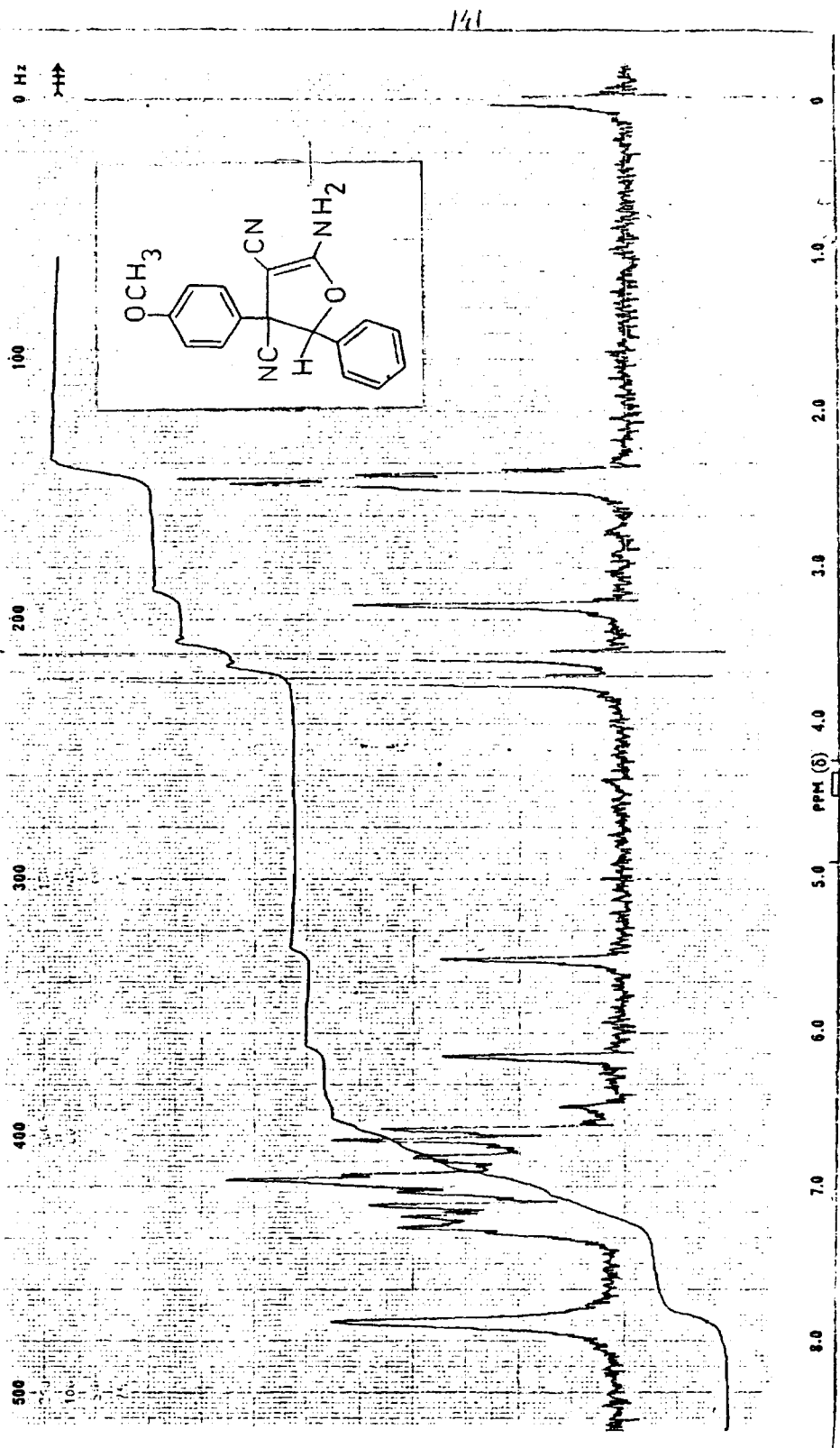


Figure 30

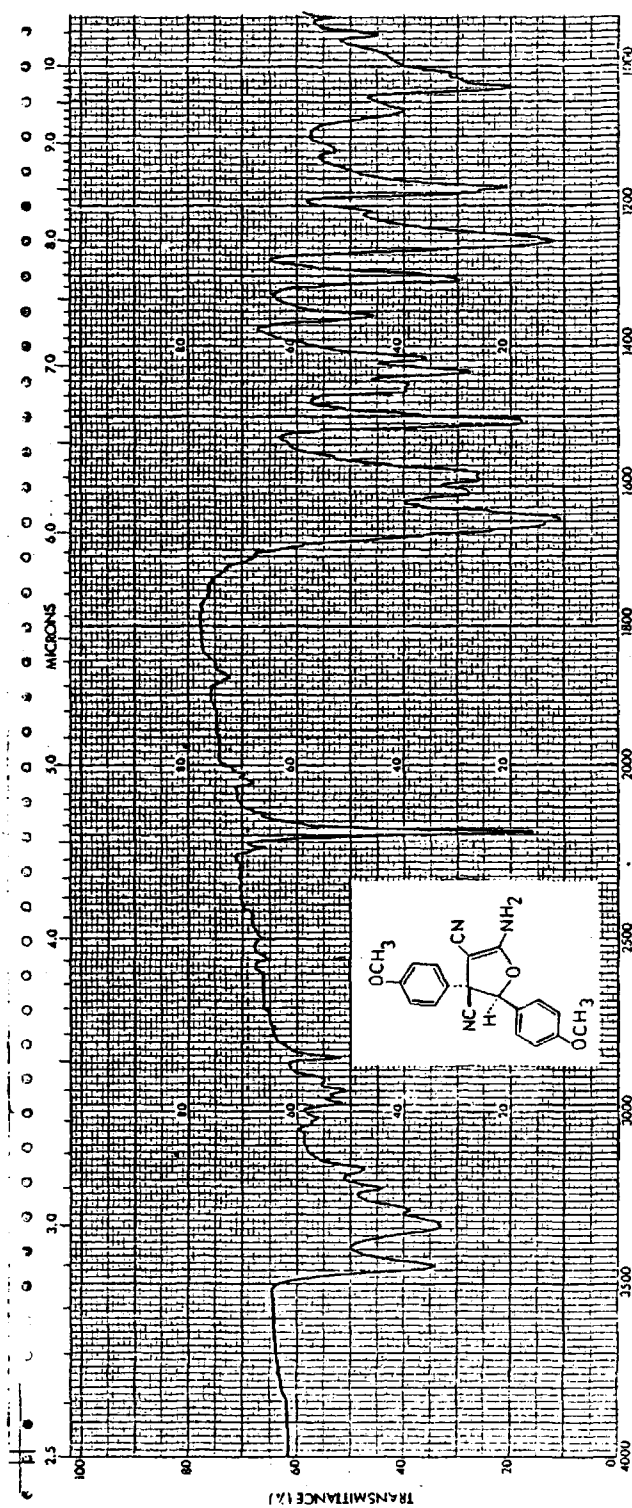


Figura 31

142

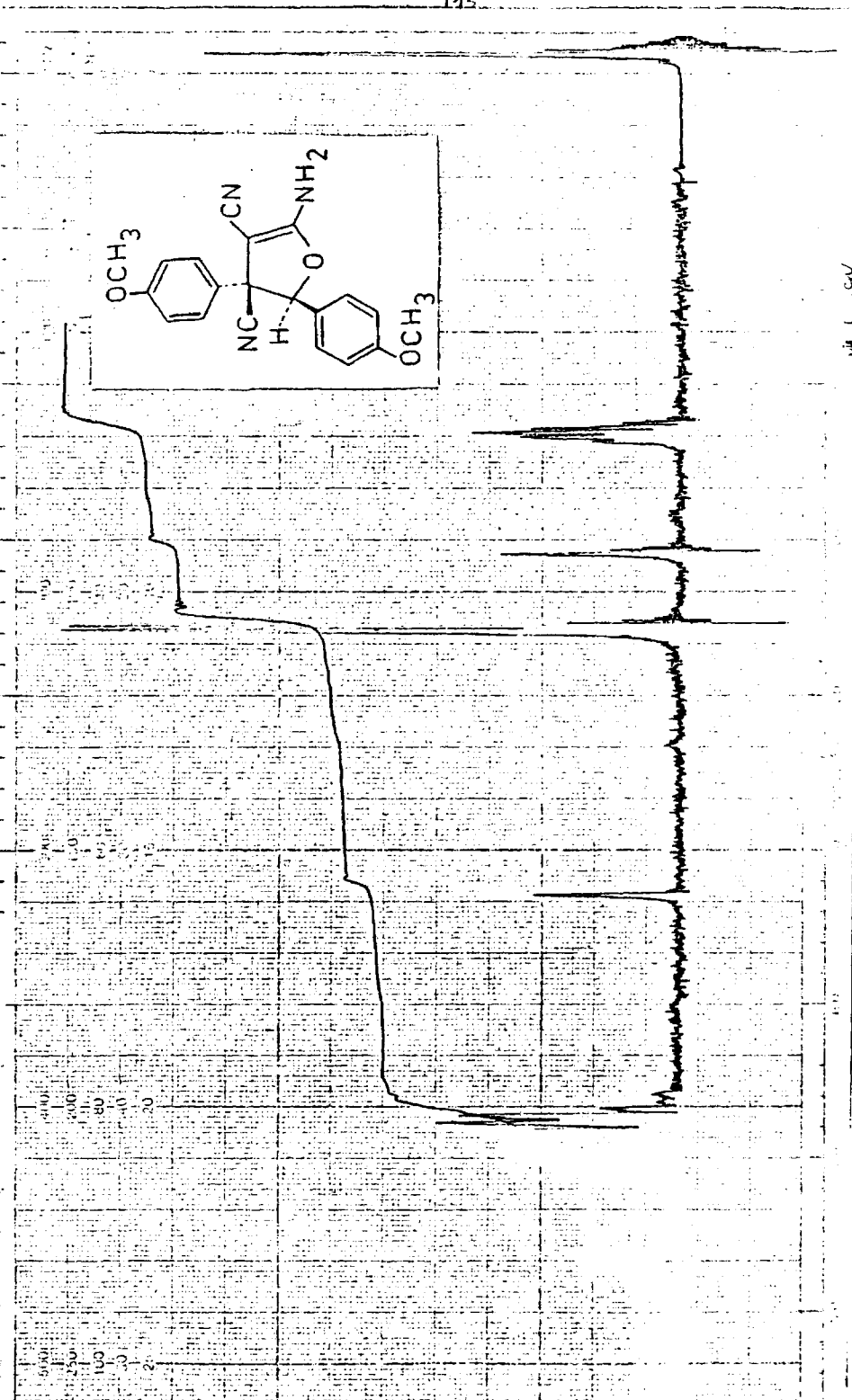


Figure 32

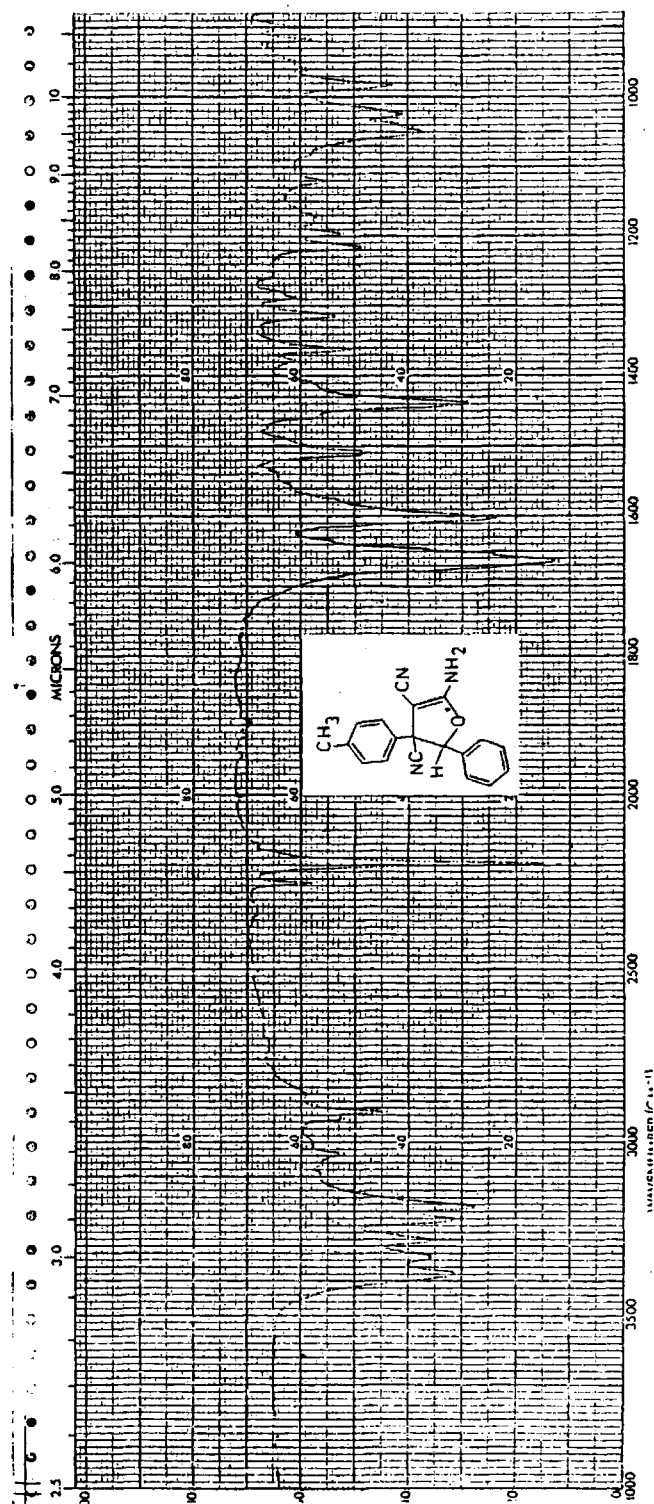


Figure 33

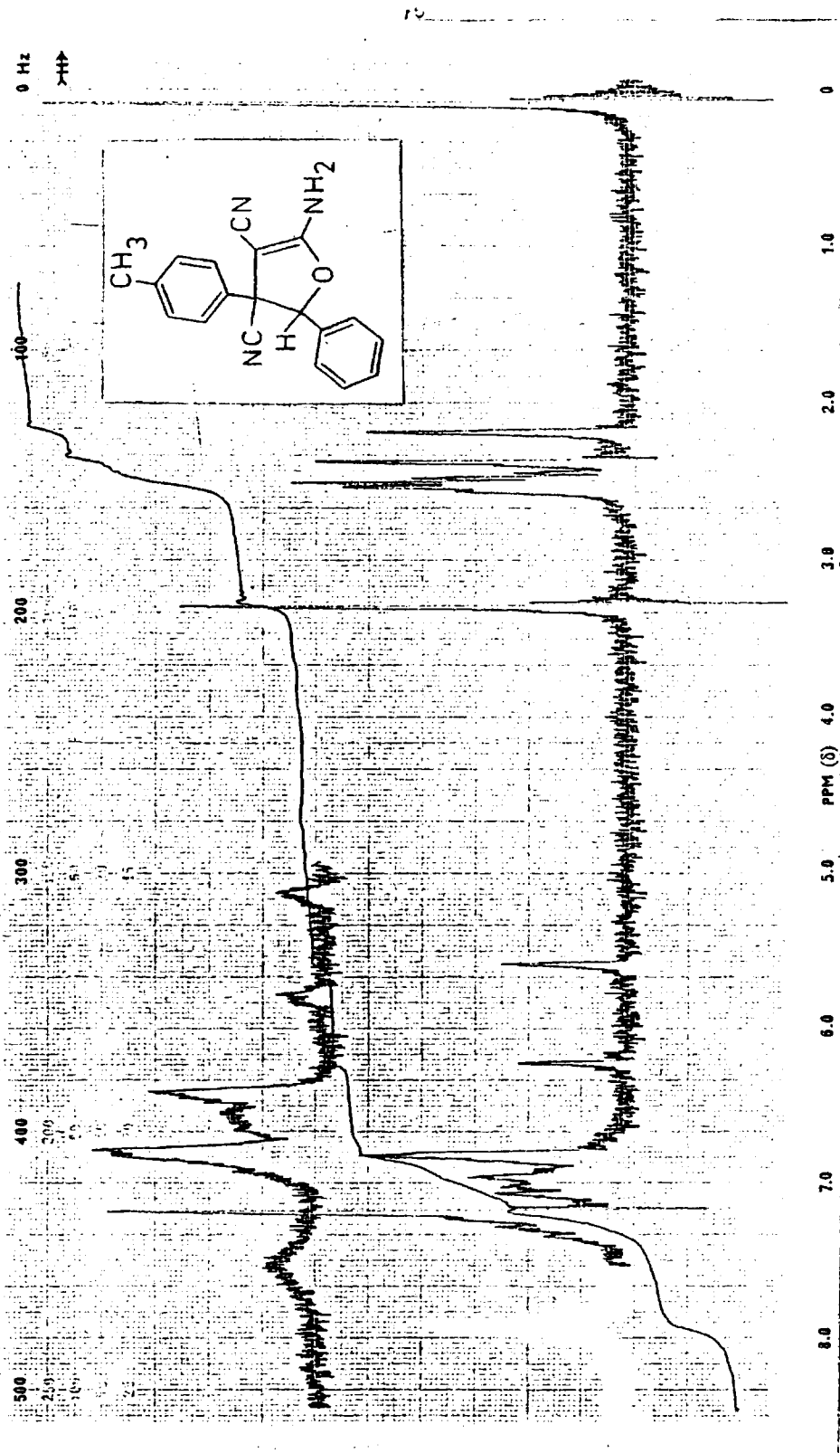


Figura 34

146

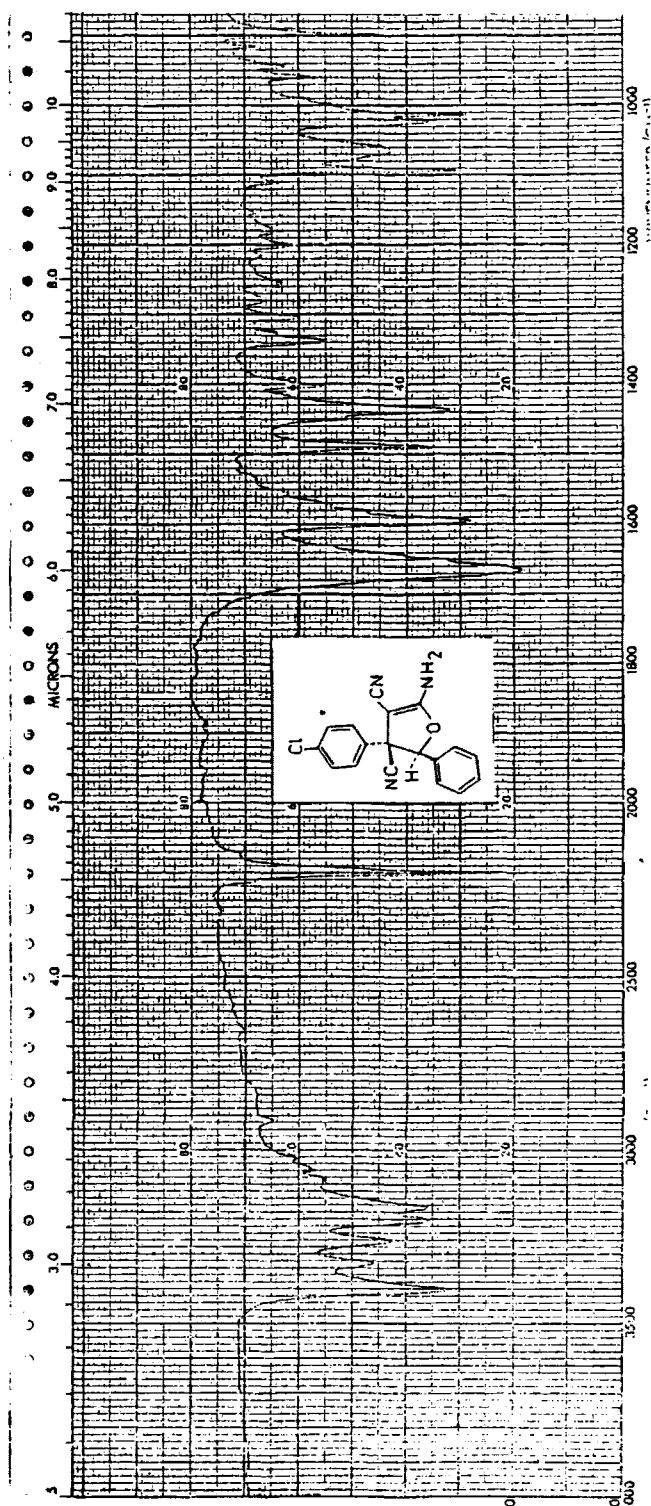


Figura 35

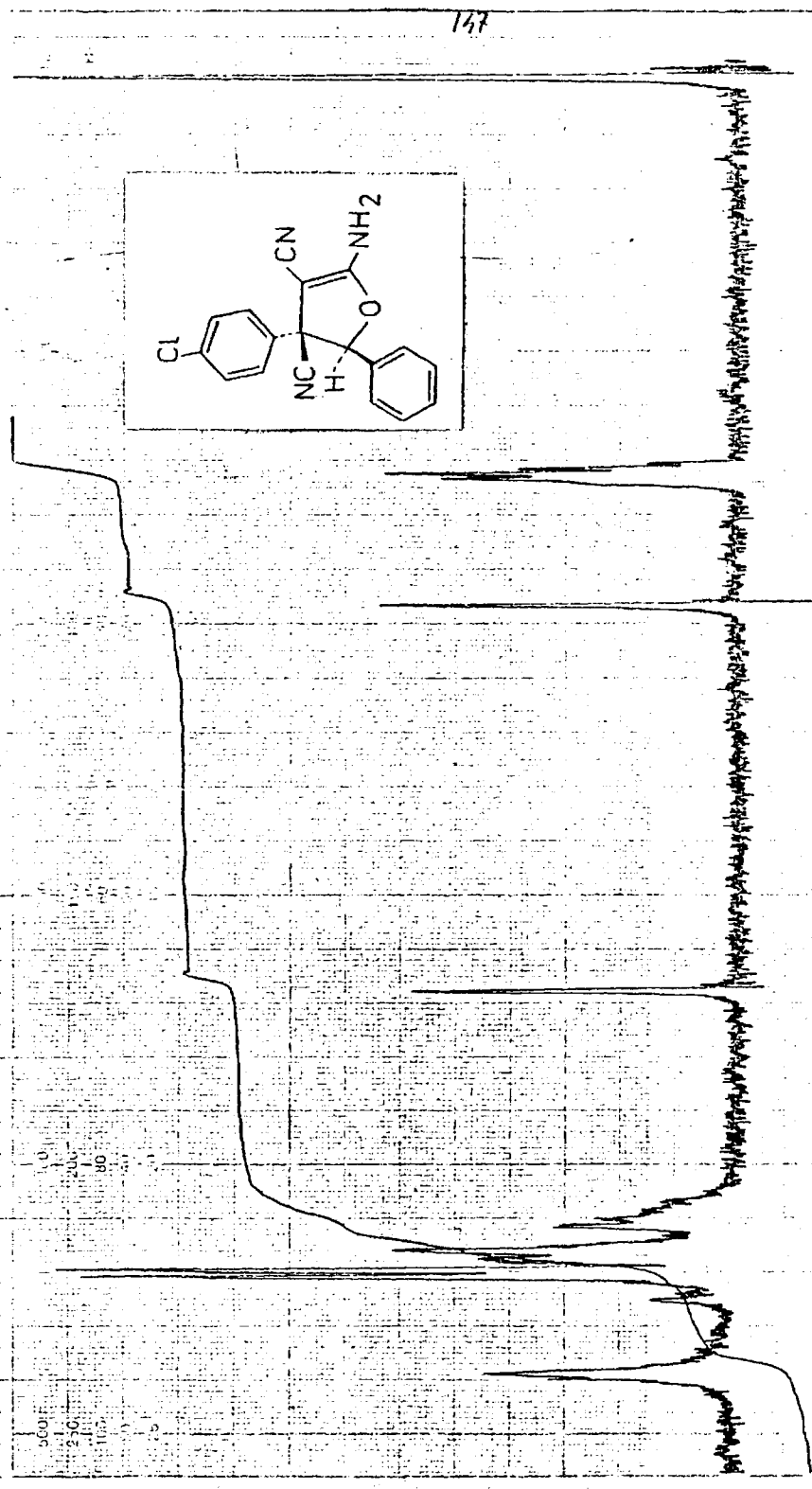
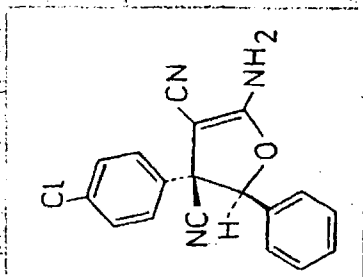


Figura 36

148

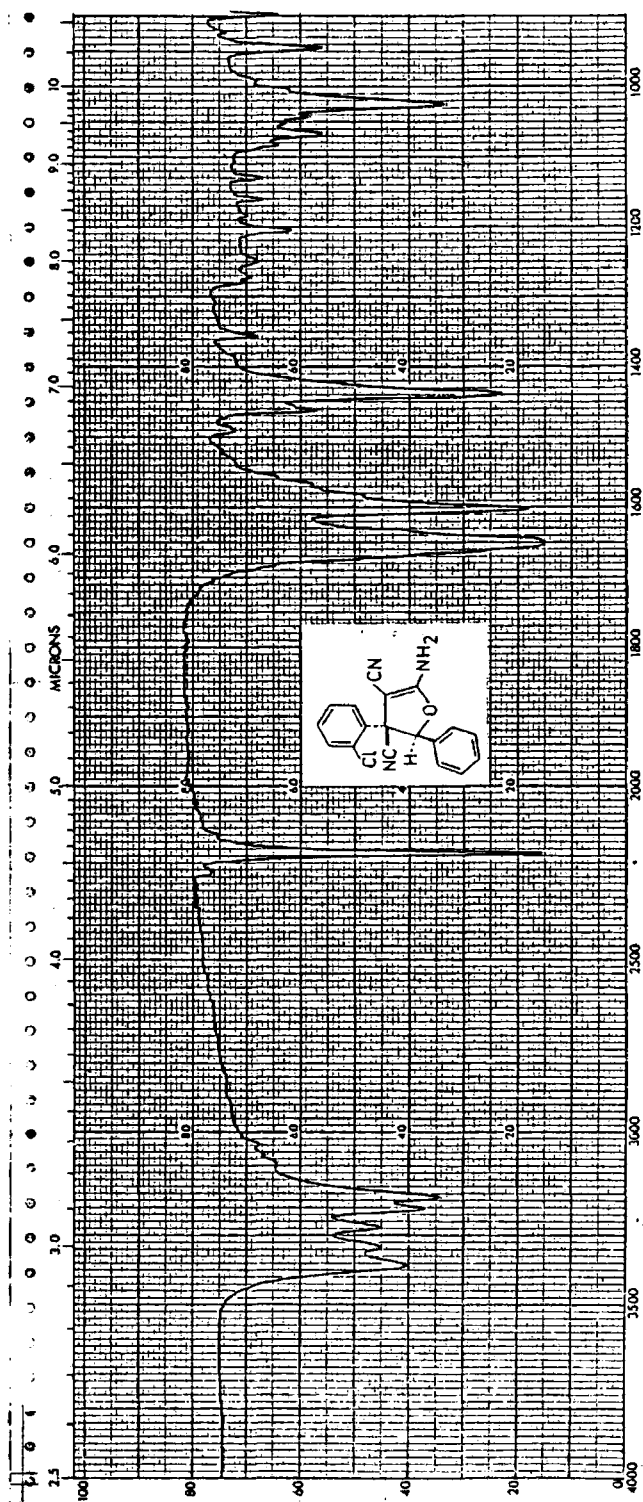


Figura 37

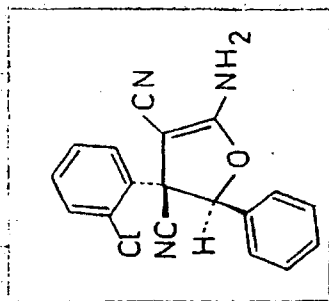


Figura 38

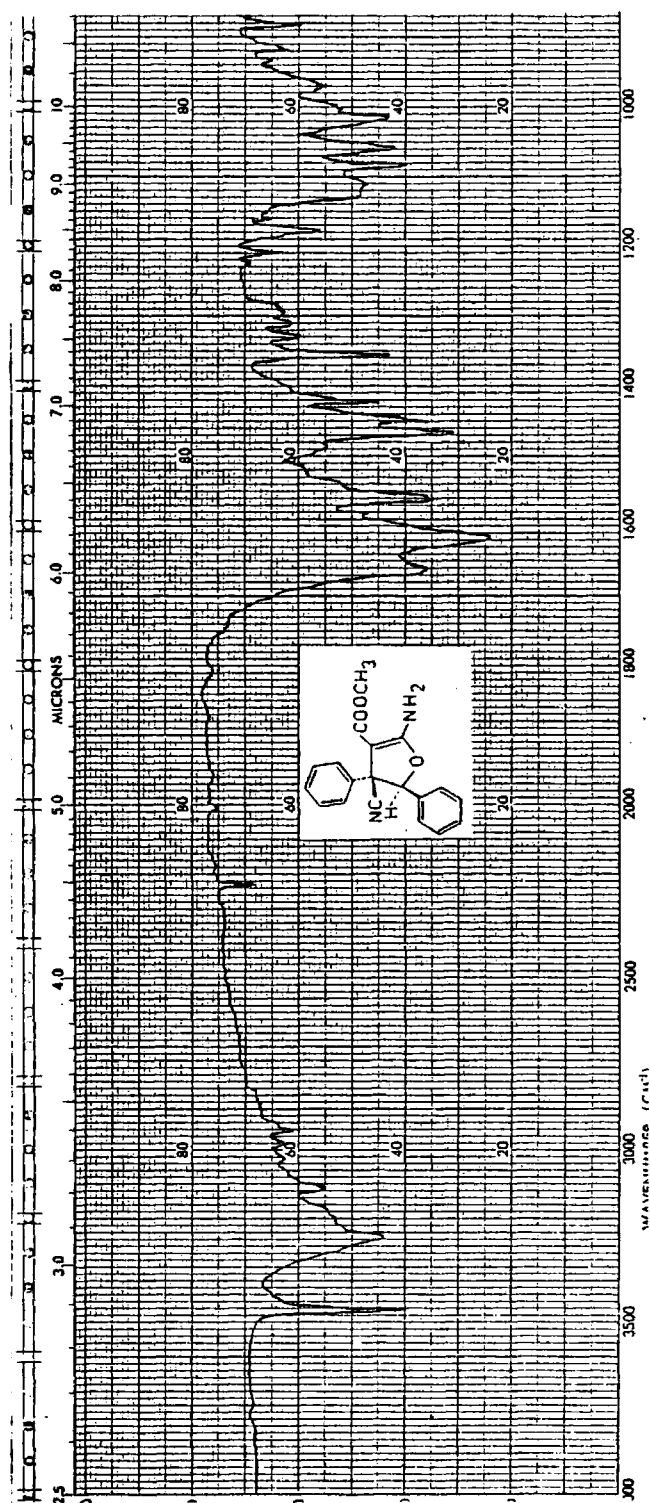


Figure 39

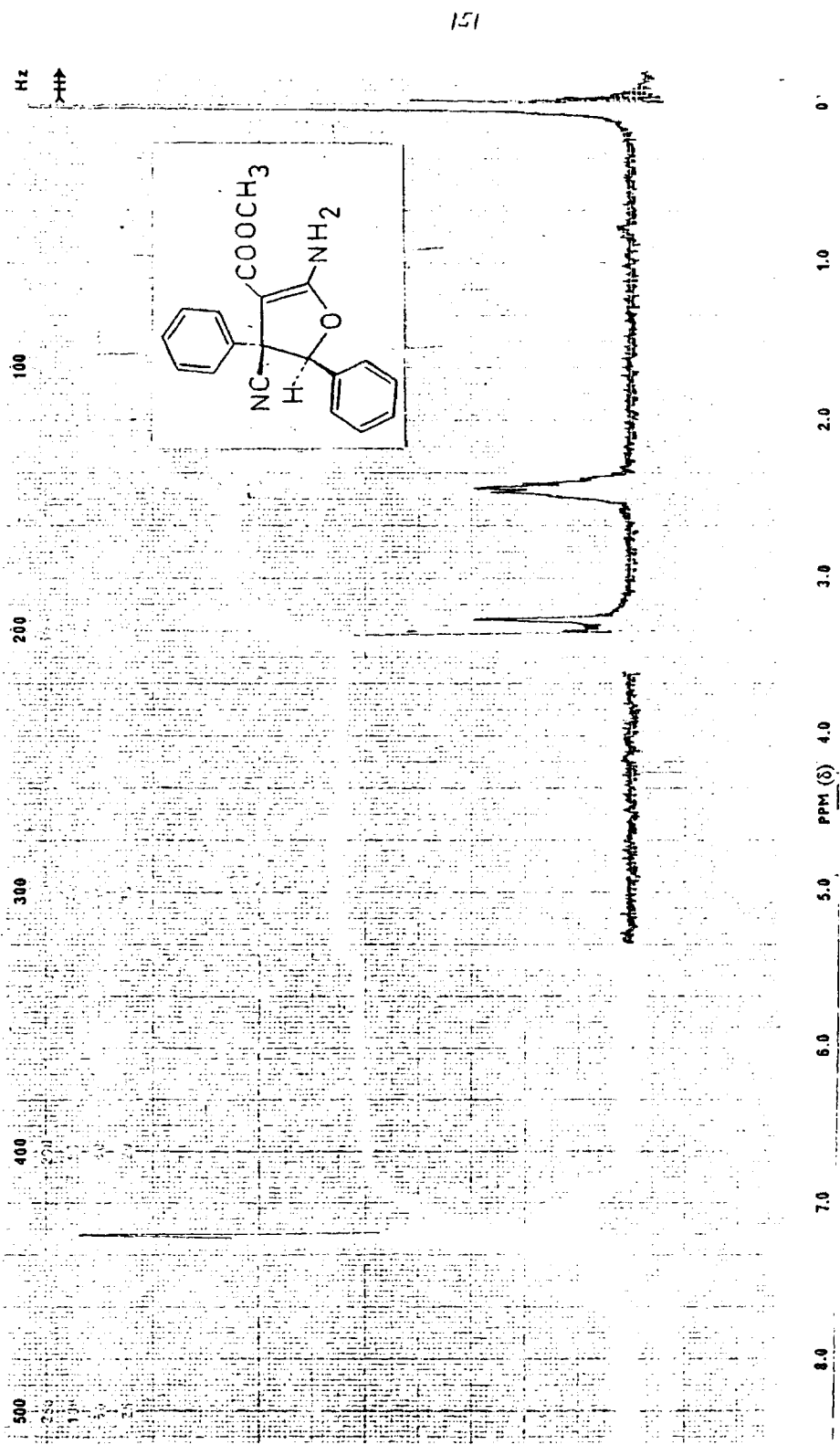


Figura 40

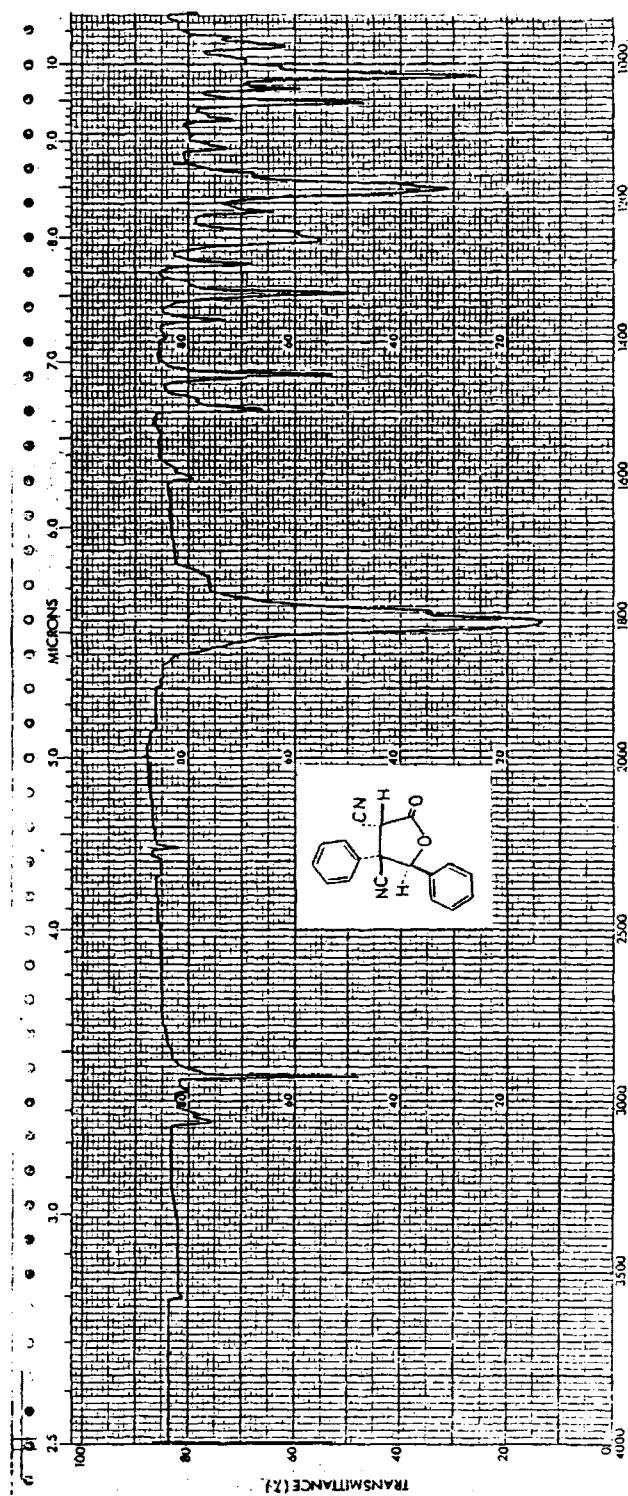


Figure 41

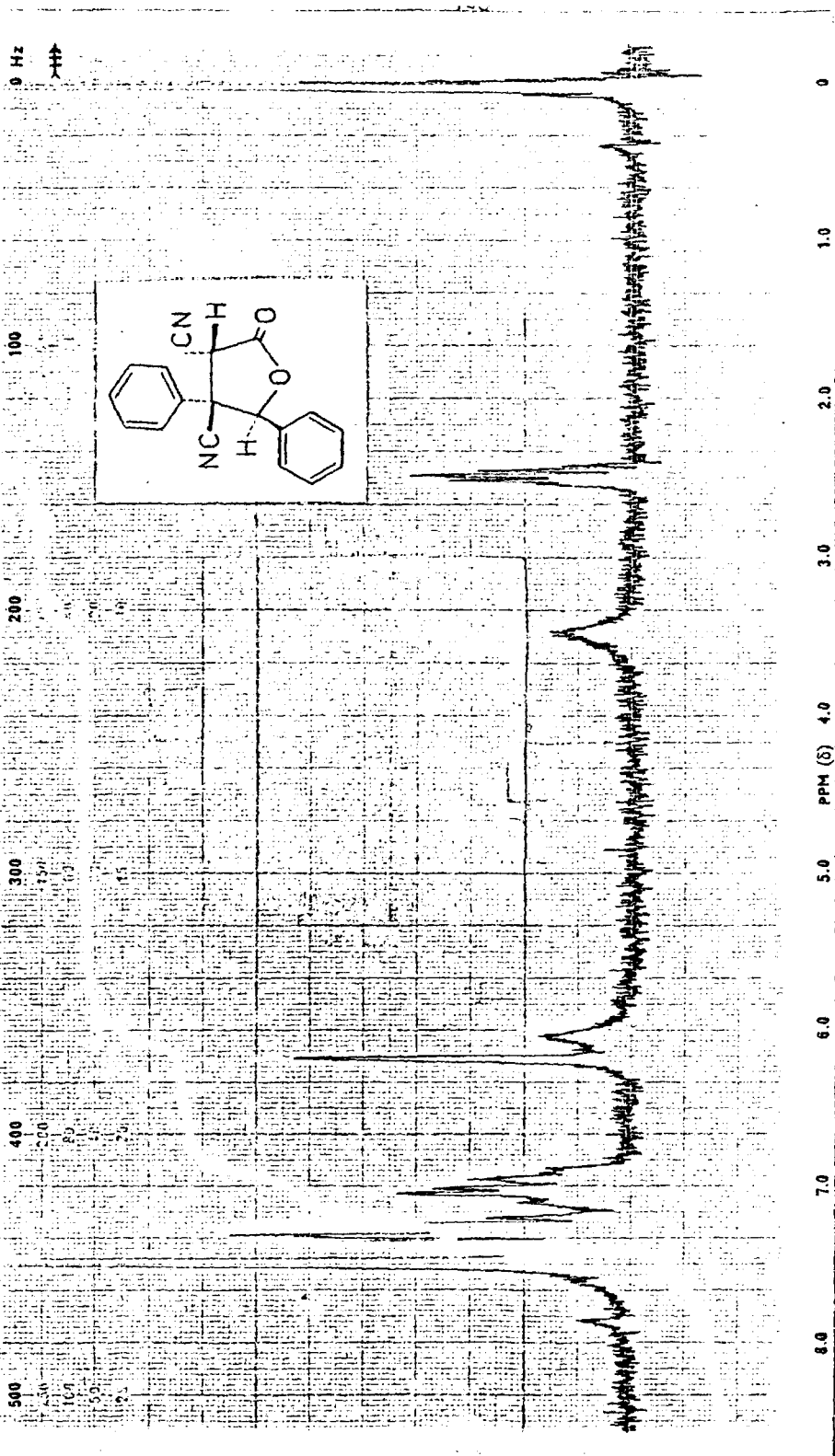
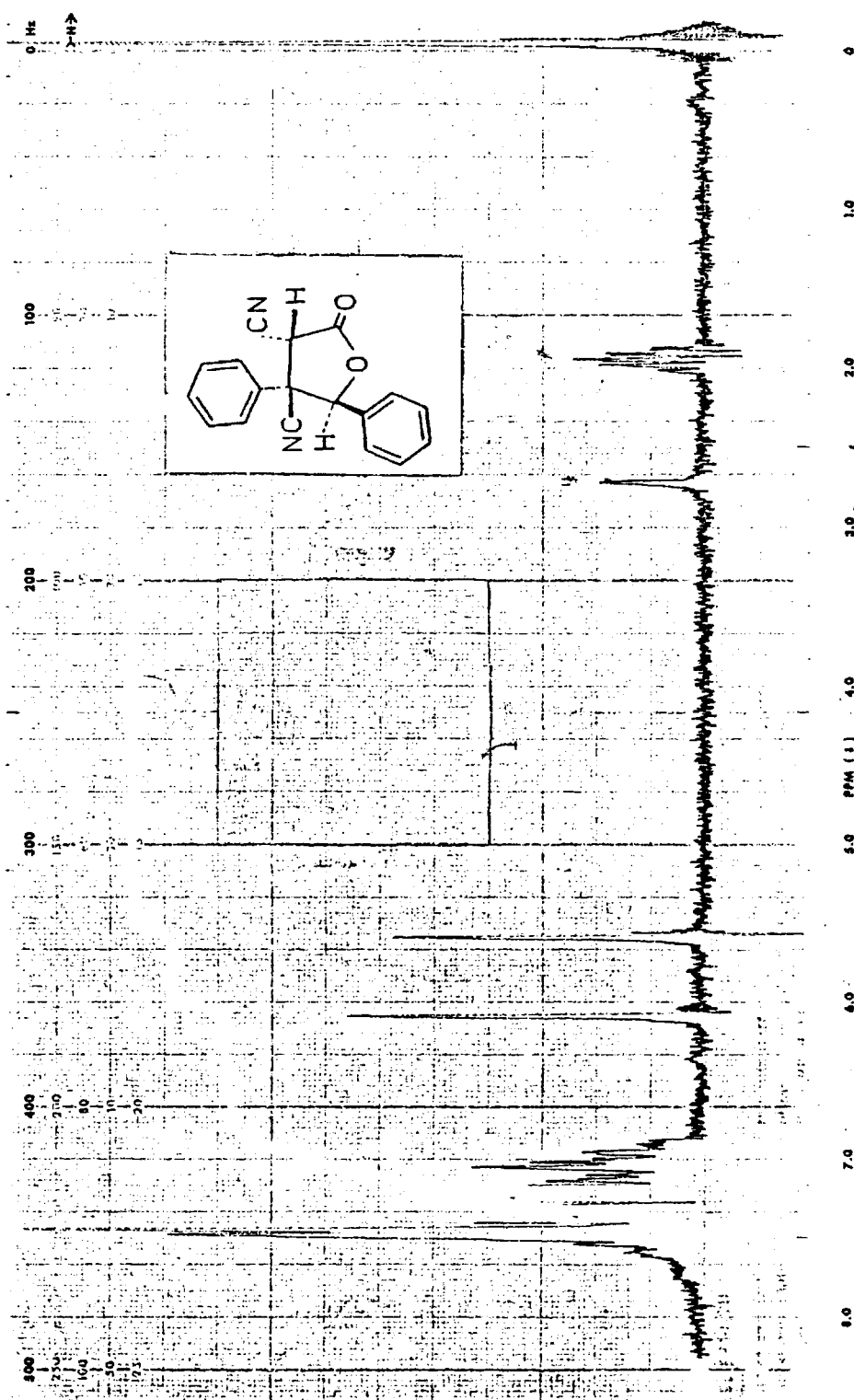


Figure 42

154



Fi ura 43

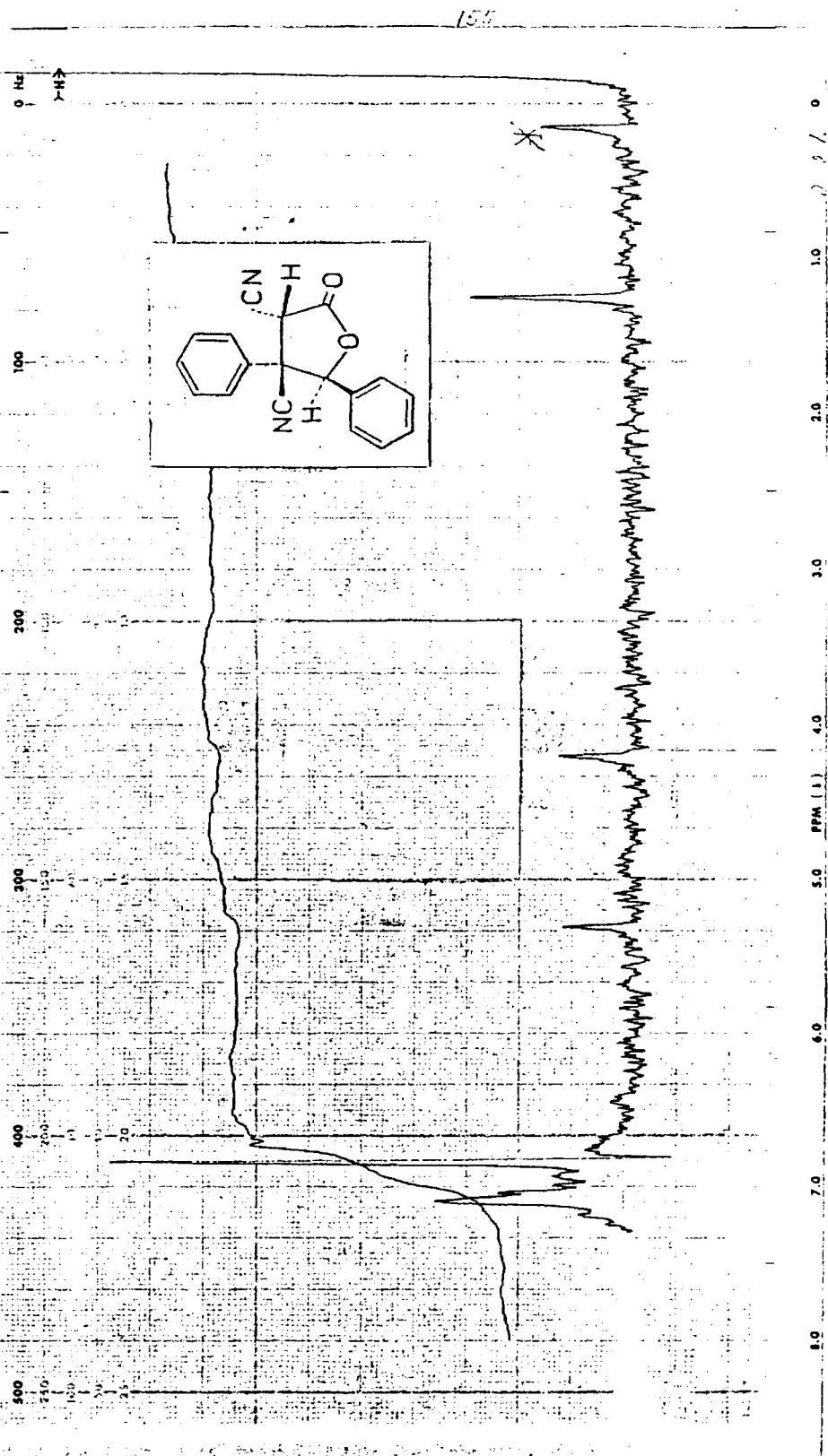


Figure 44

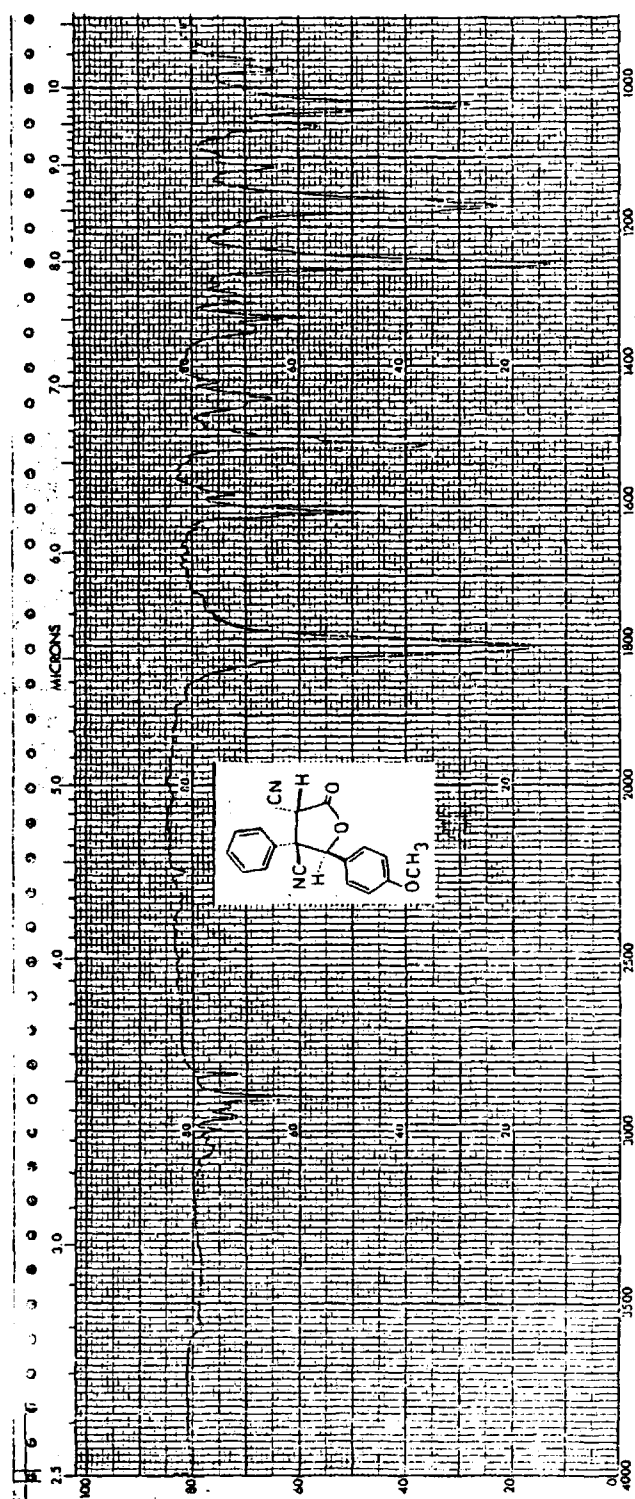


Figura 45

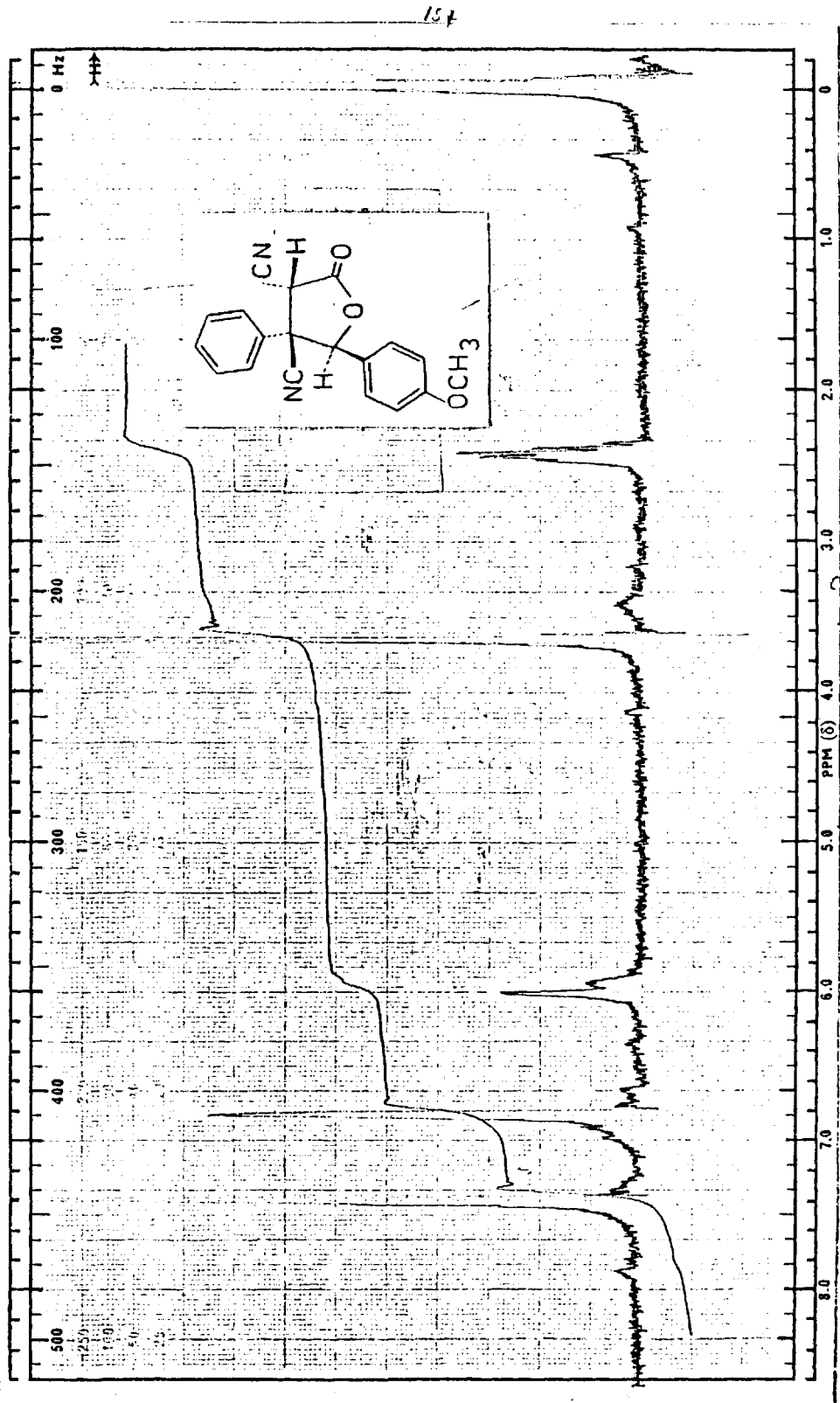


Figura 46

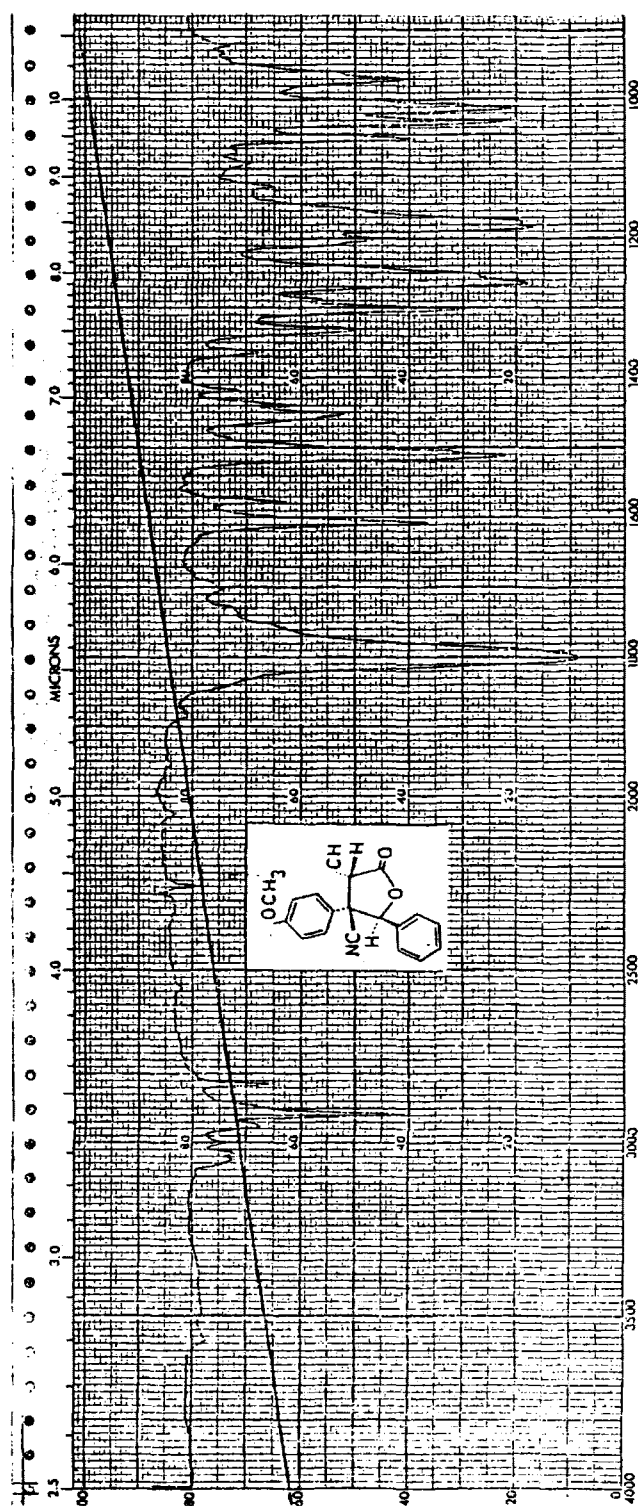


Figura 47

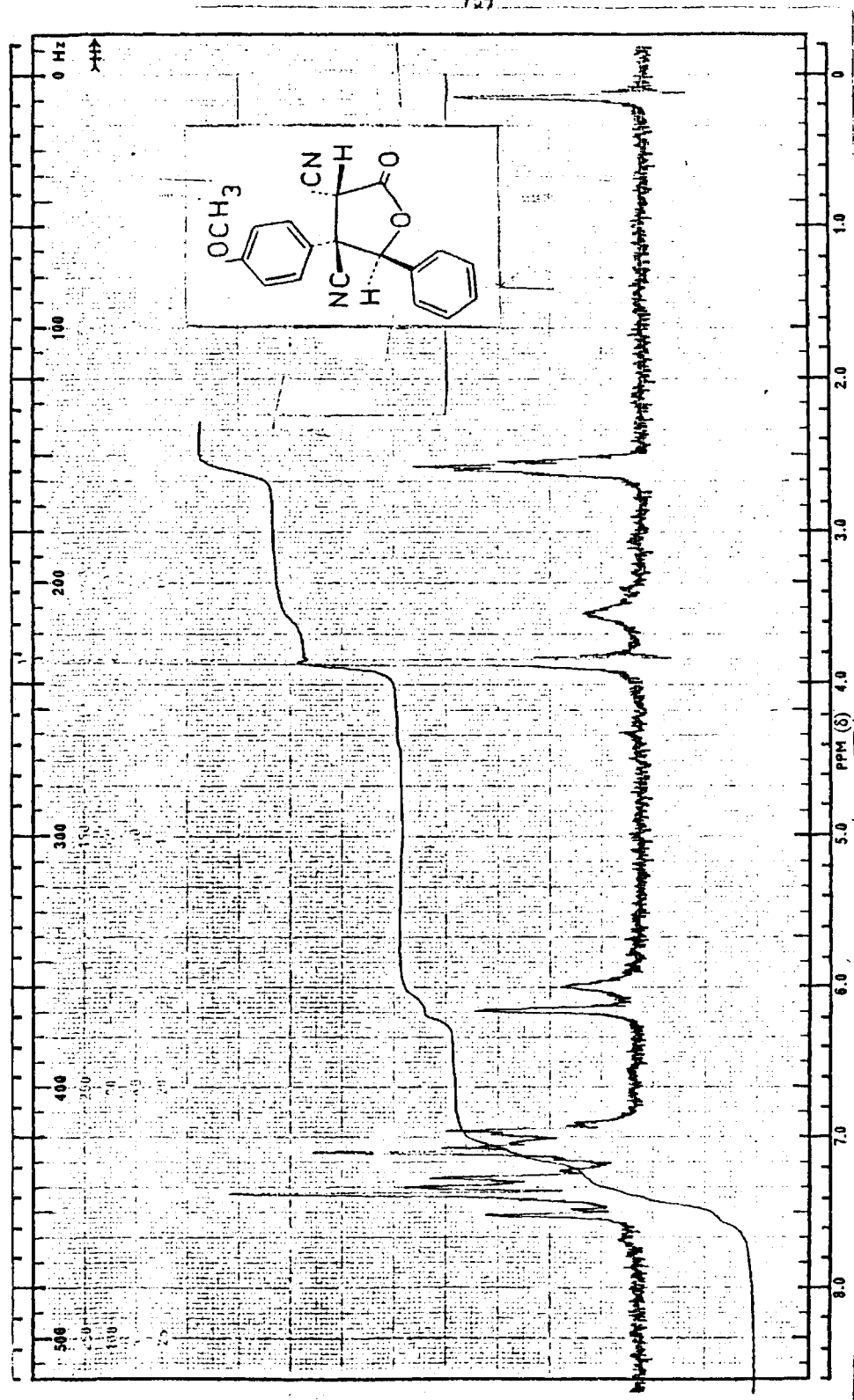


Figura 48

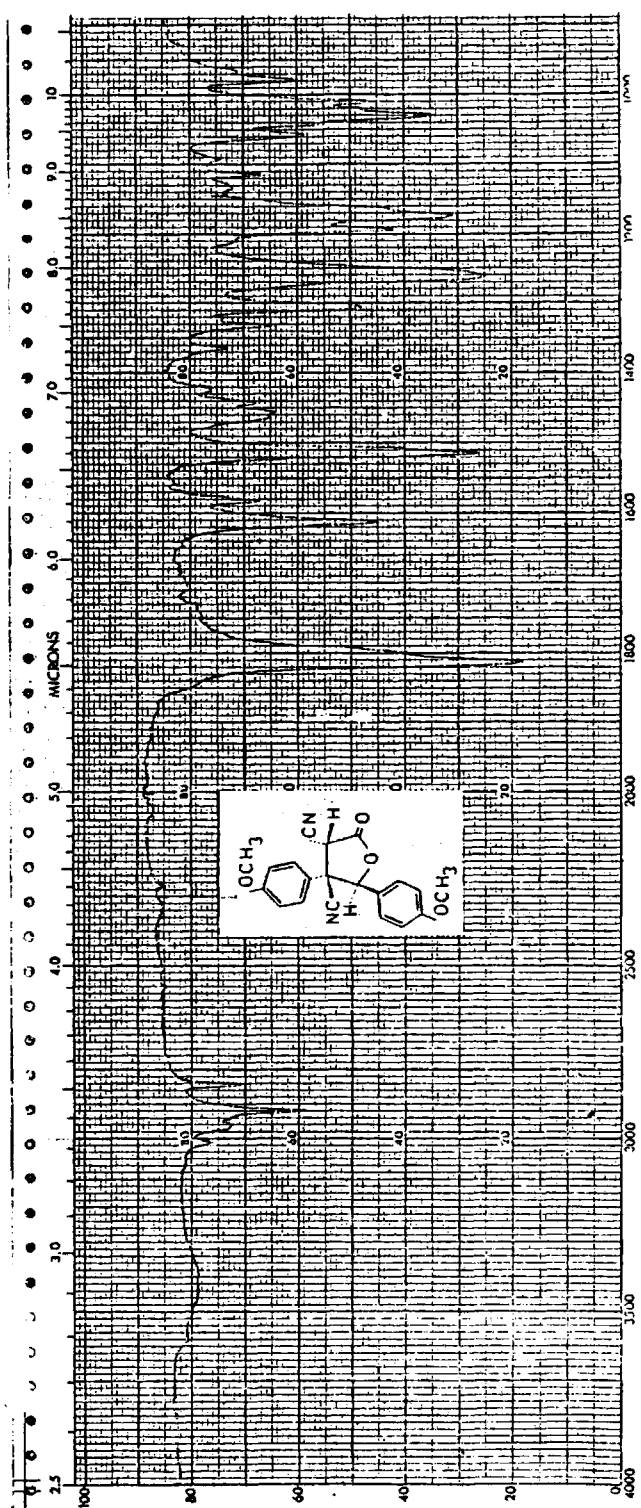


Figure 49

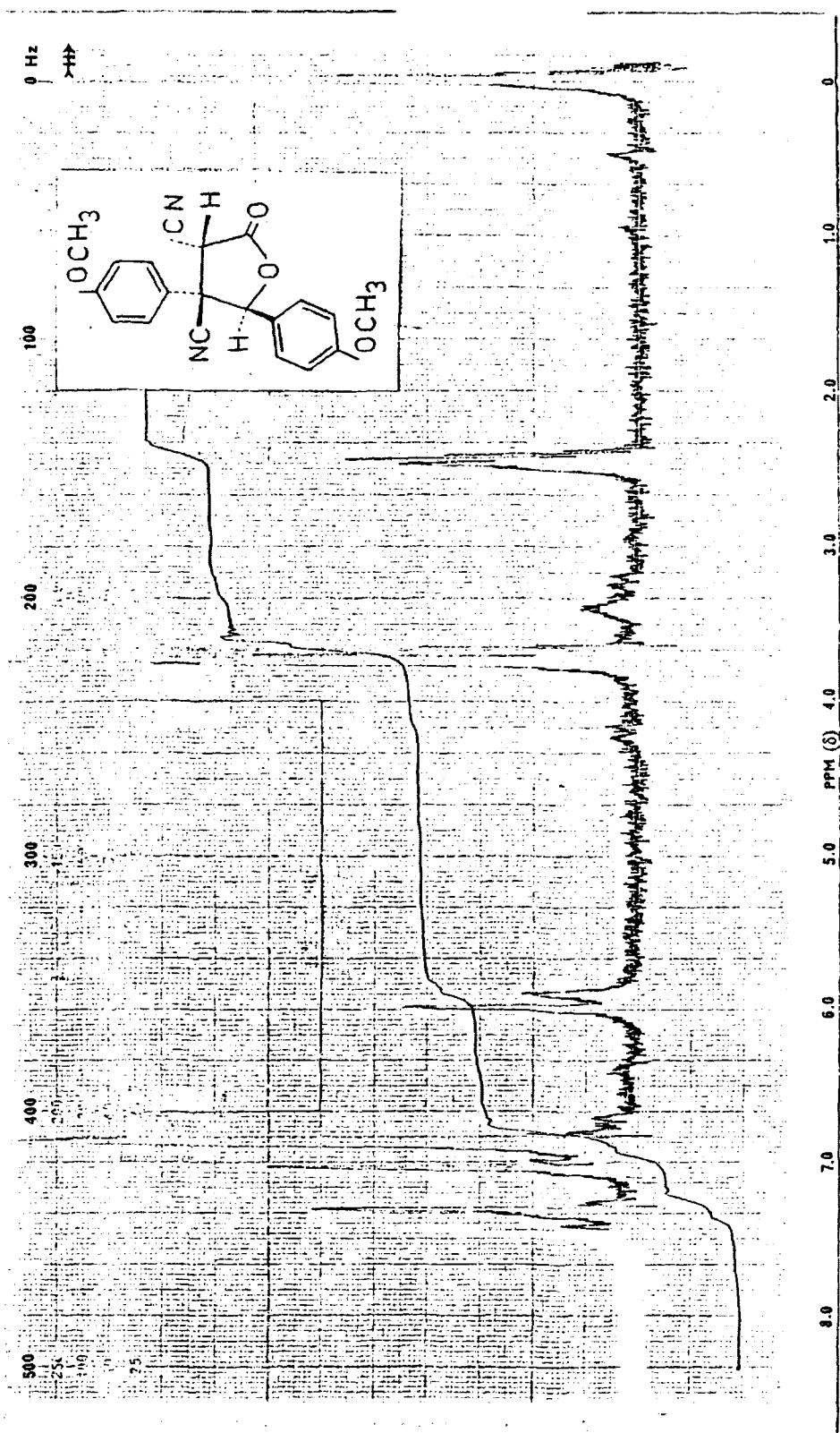


Figura 50

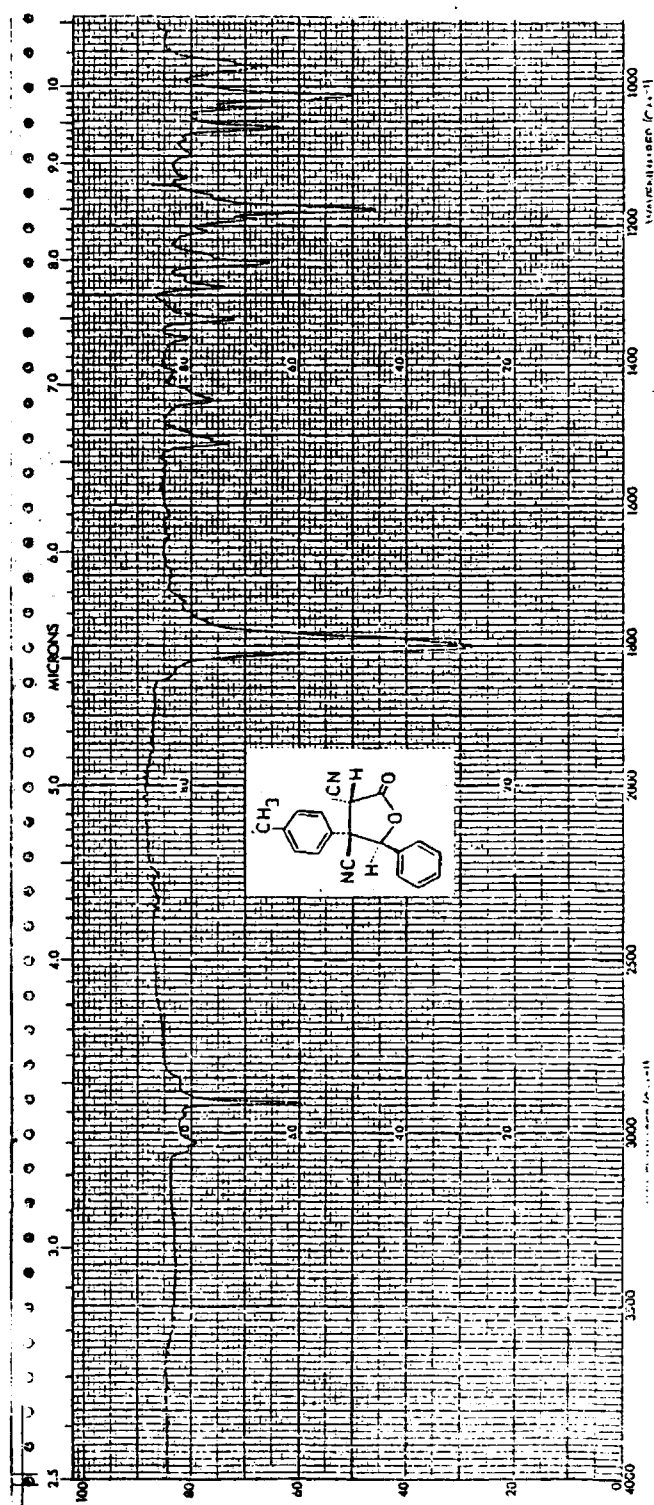


Figure 51

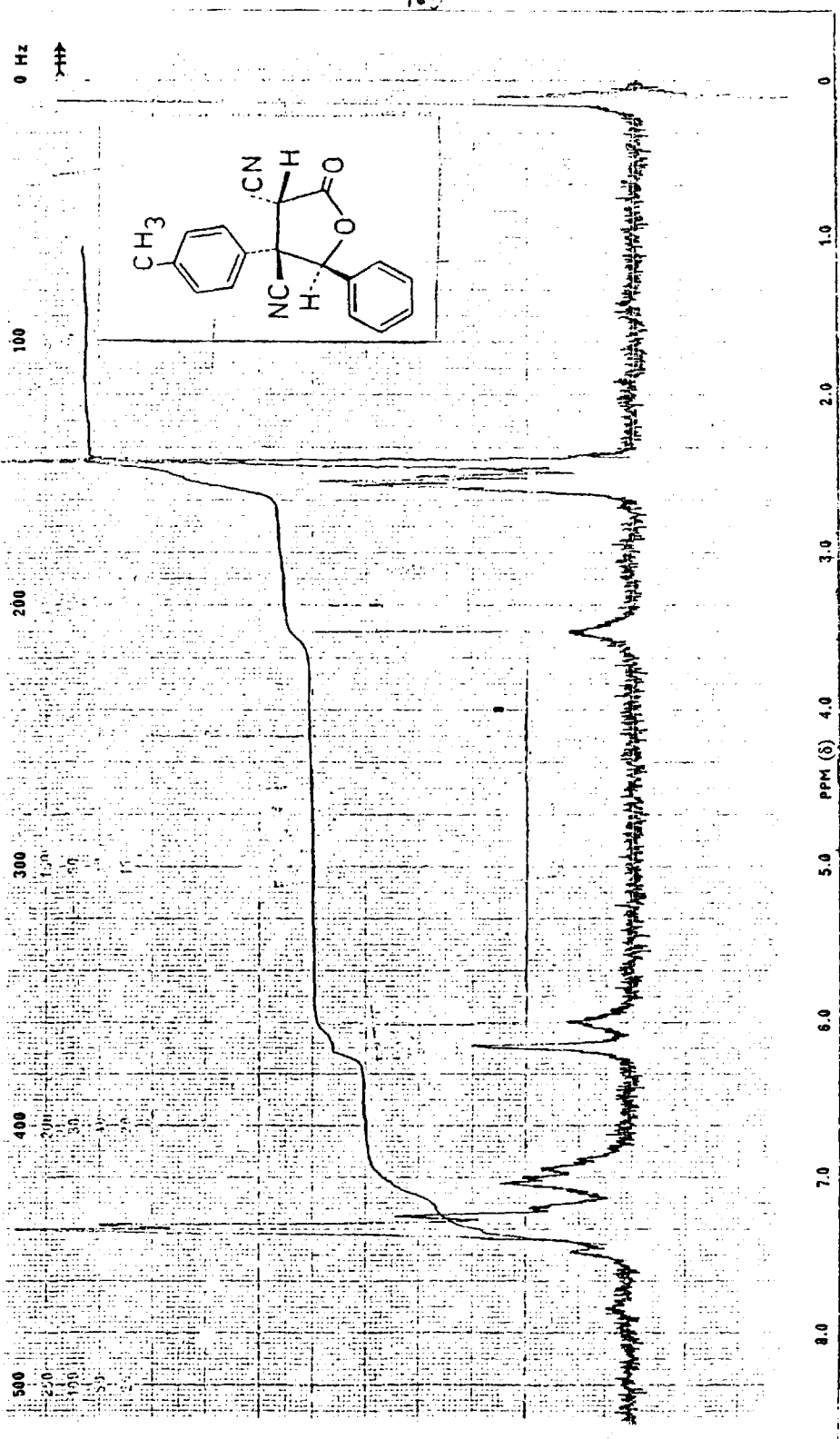


Figura 52

164

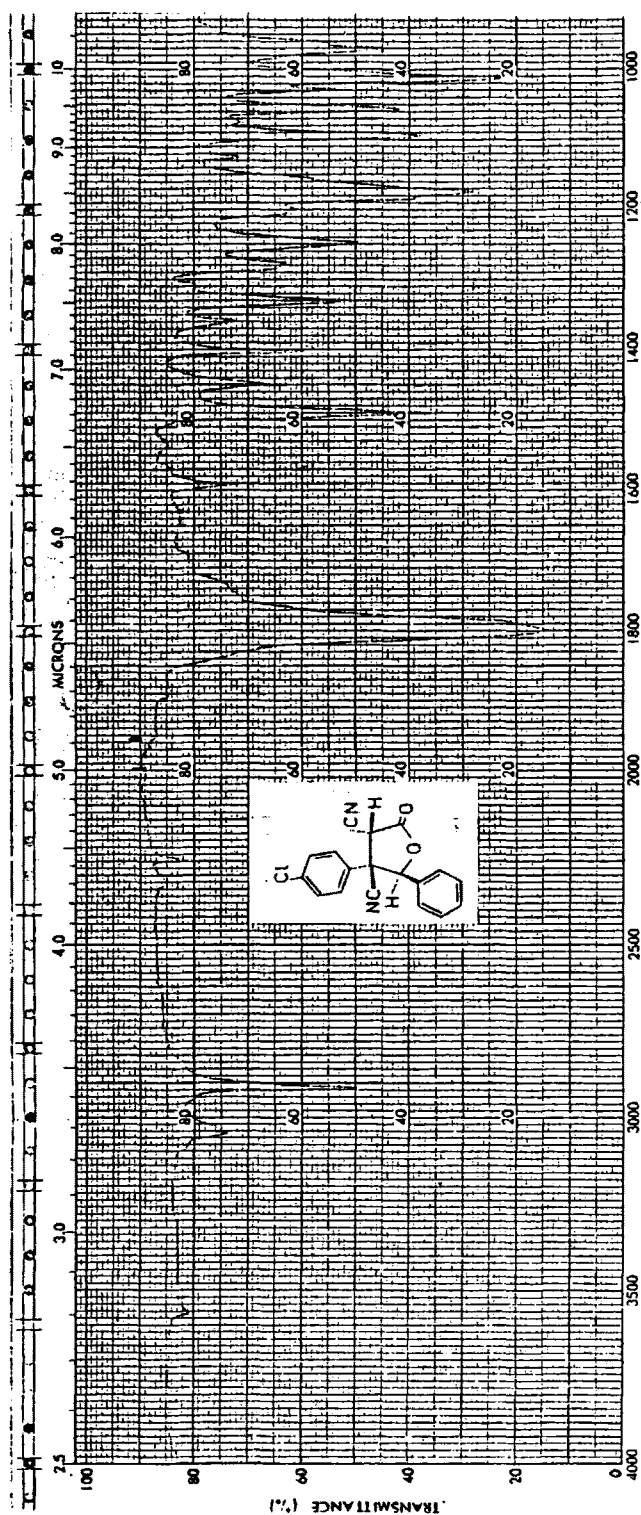


Figure 53

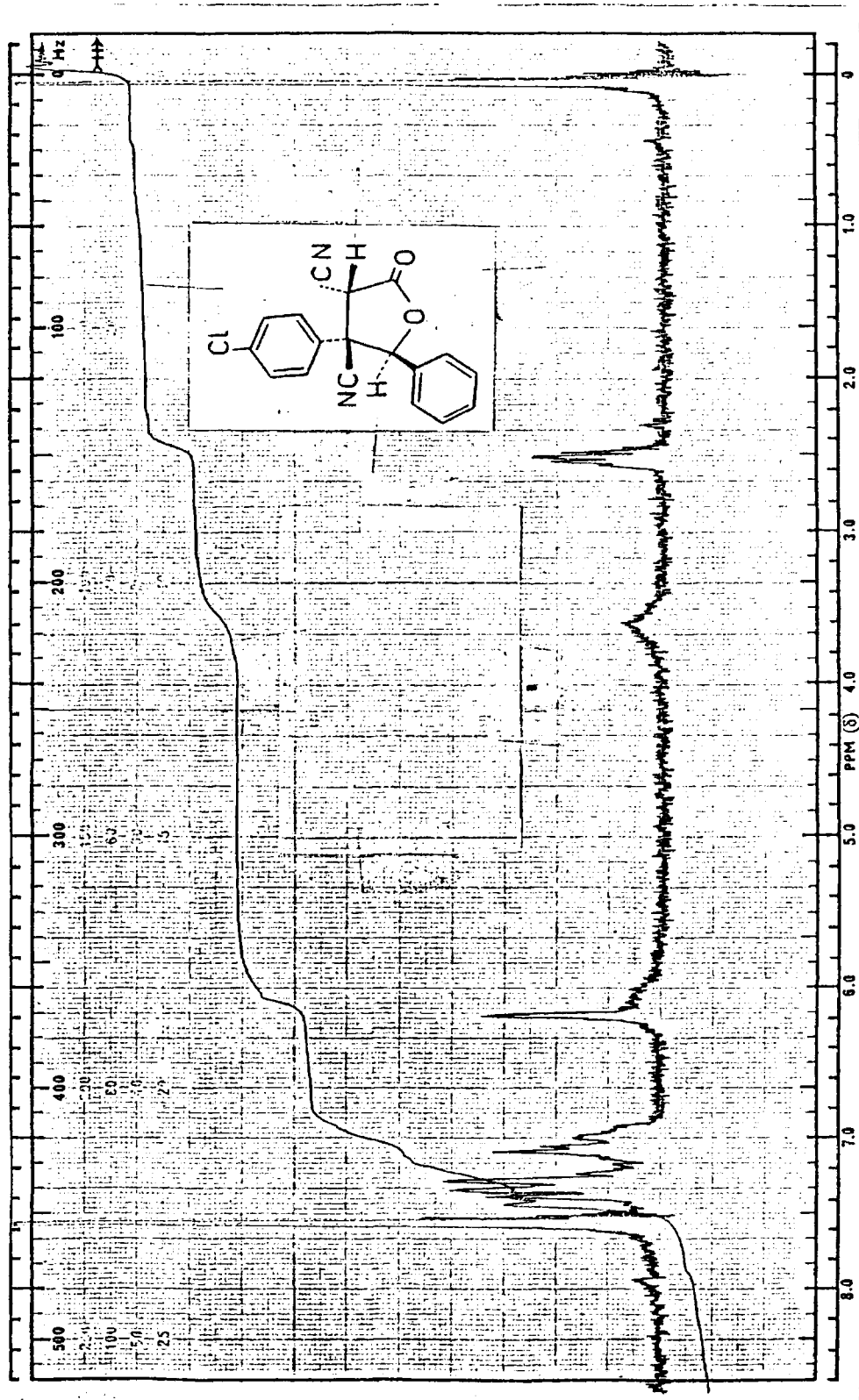


Figura 54

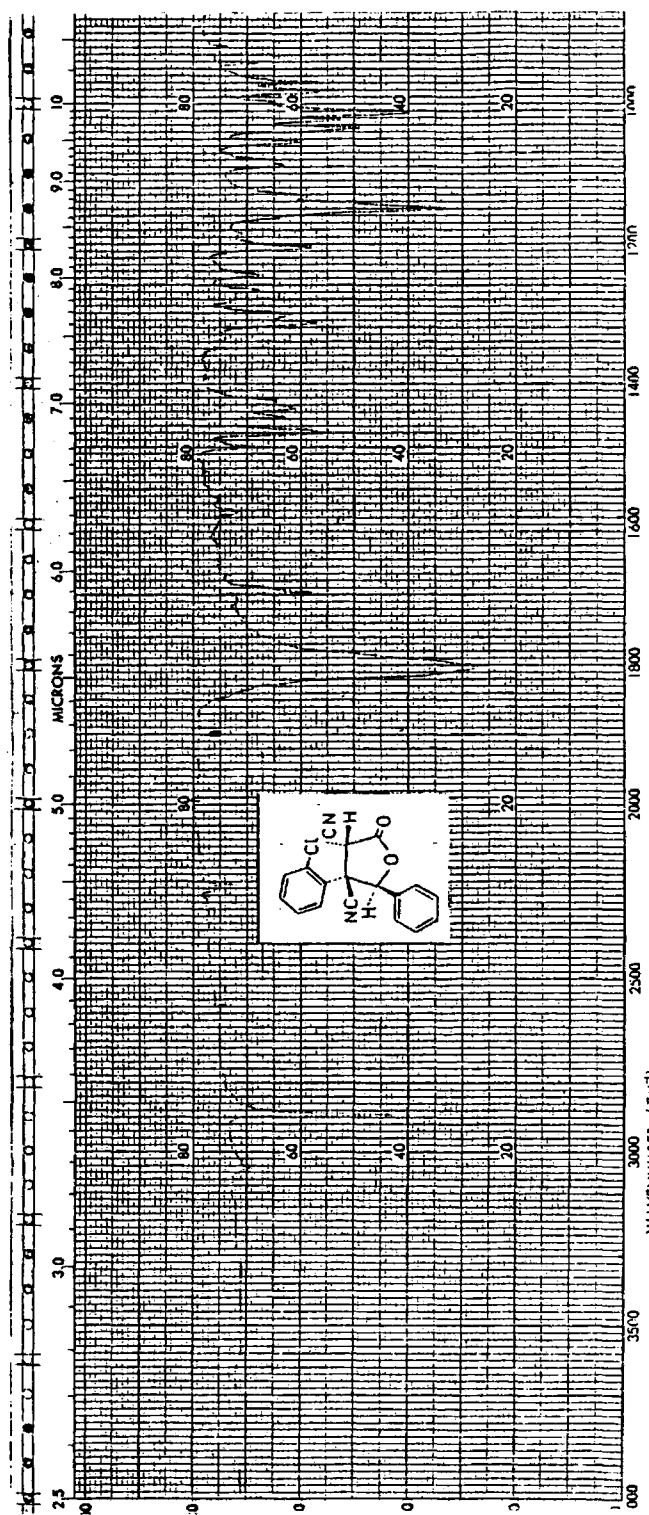


Figura 55

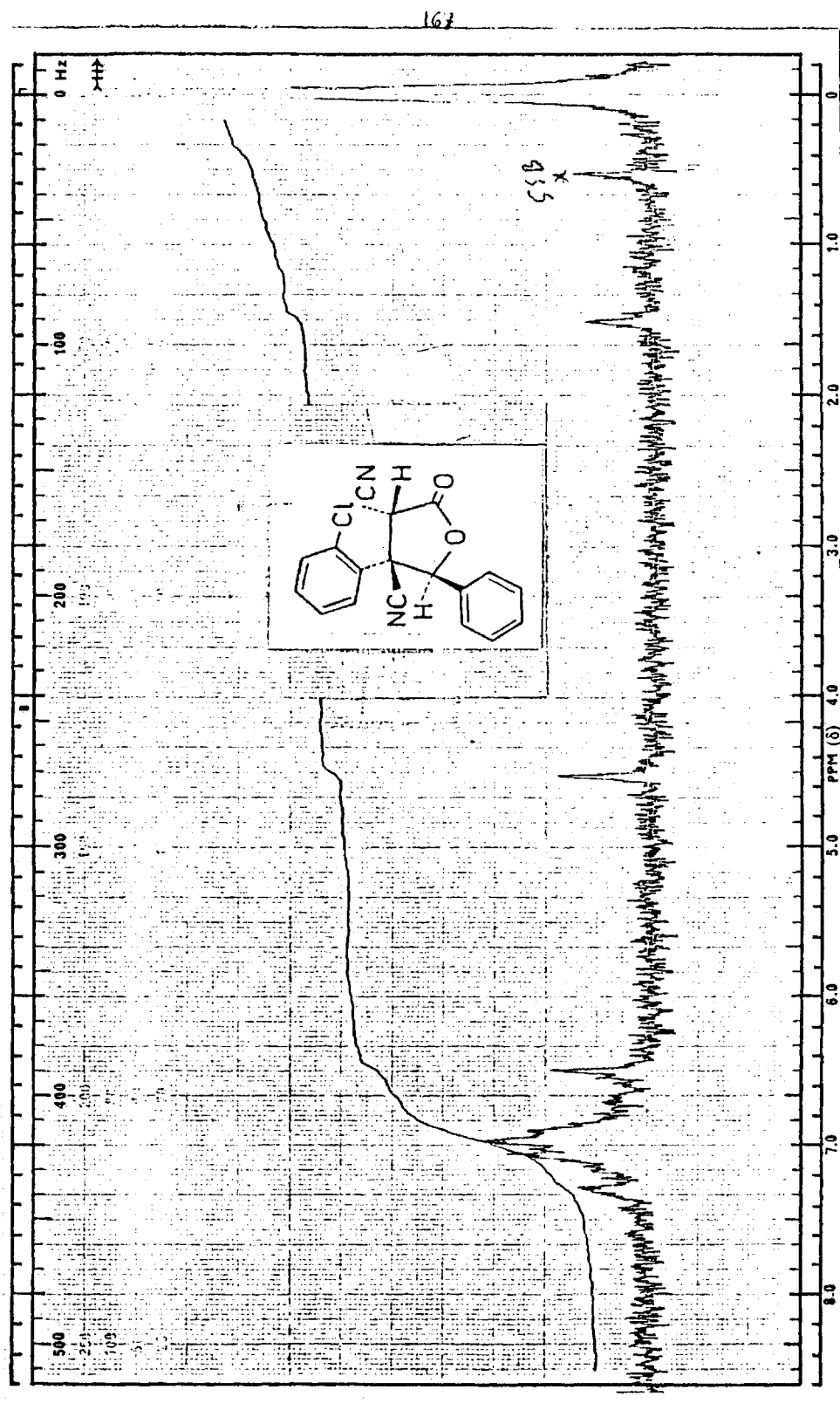


Figure 56

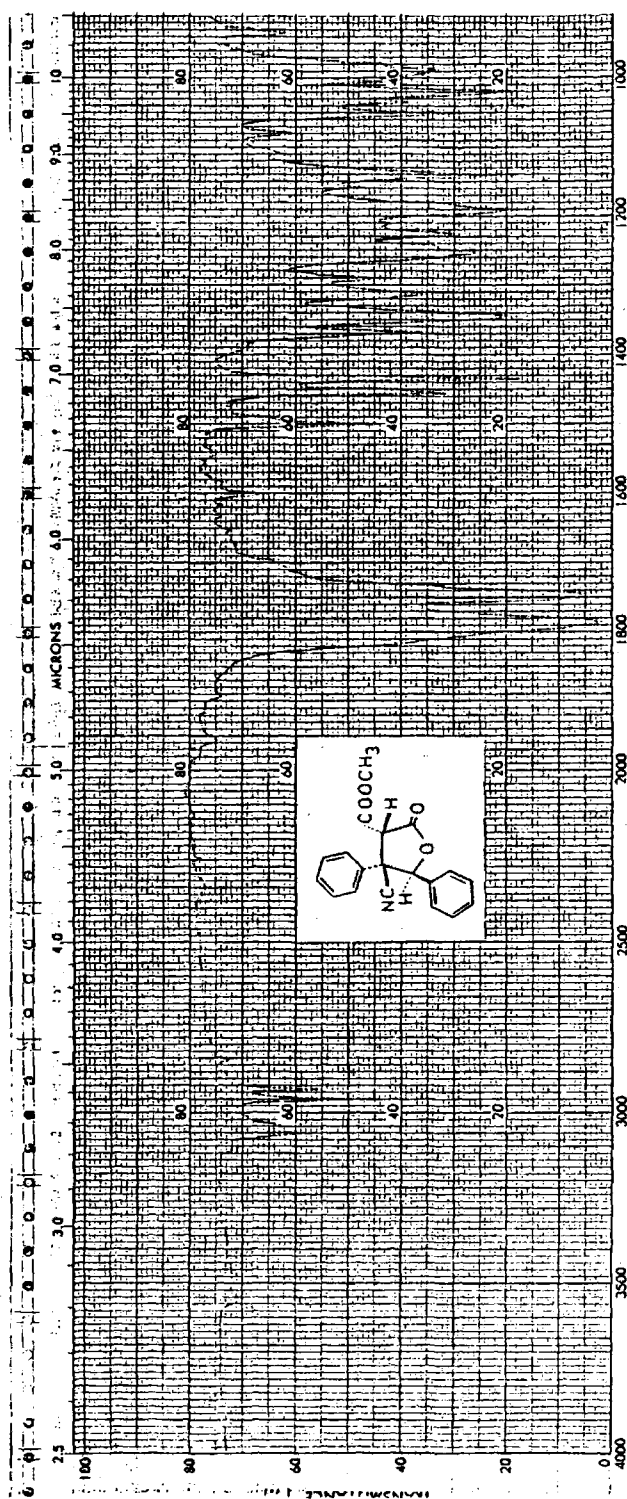


Figura 57

169

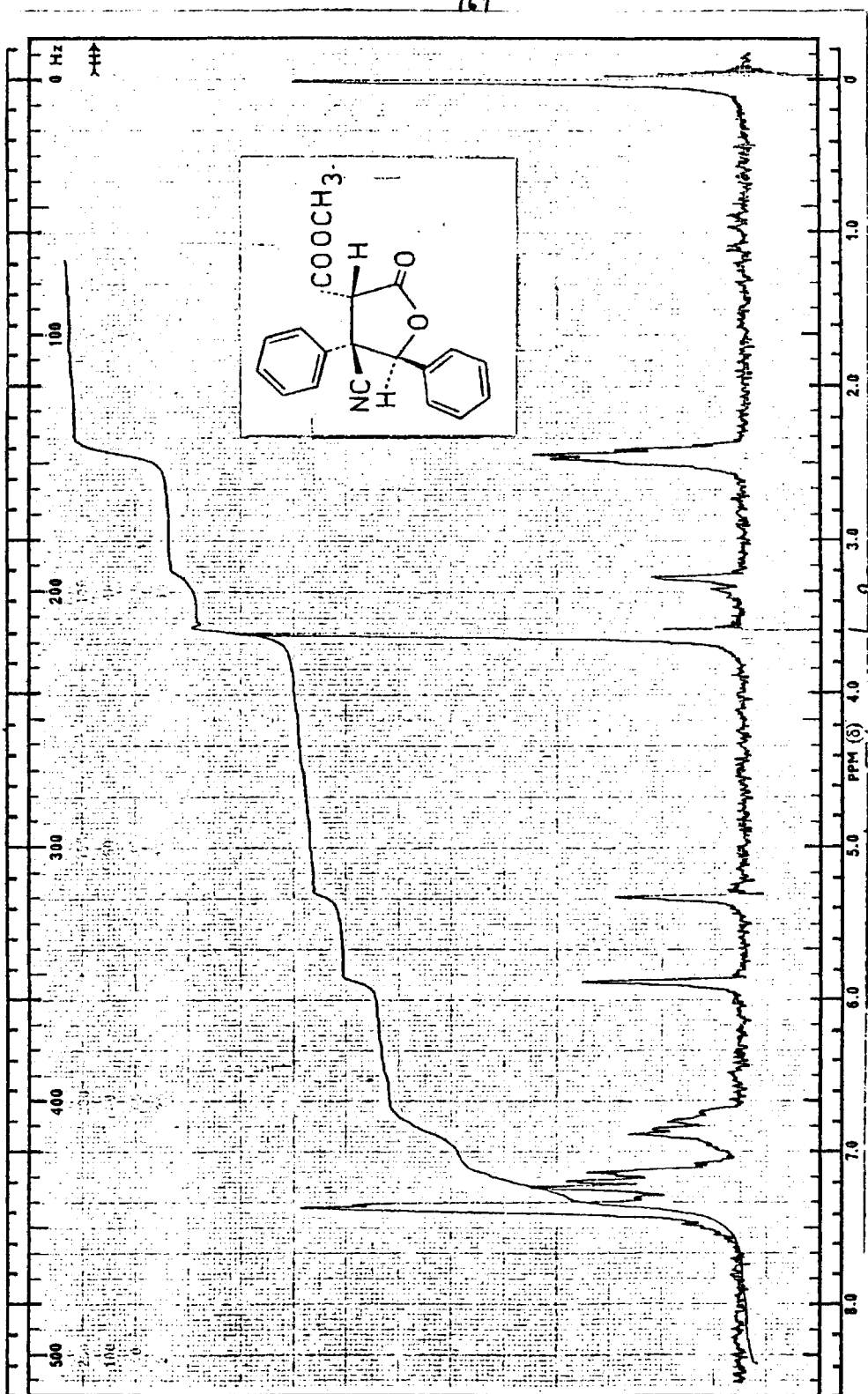


Figura 58

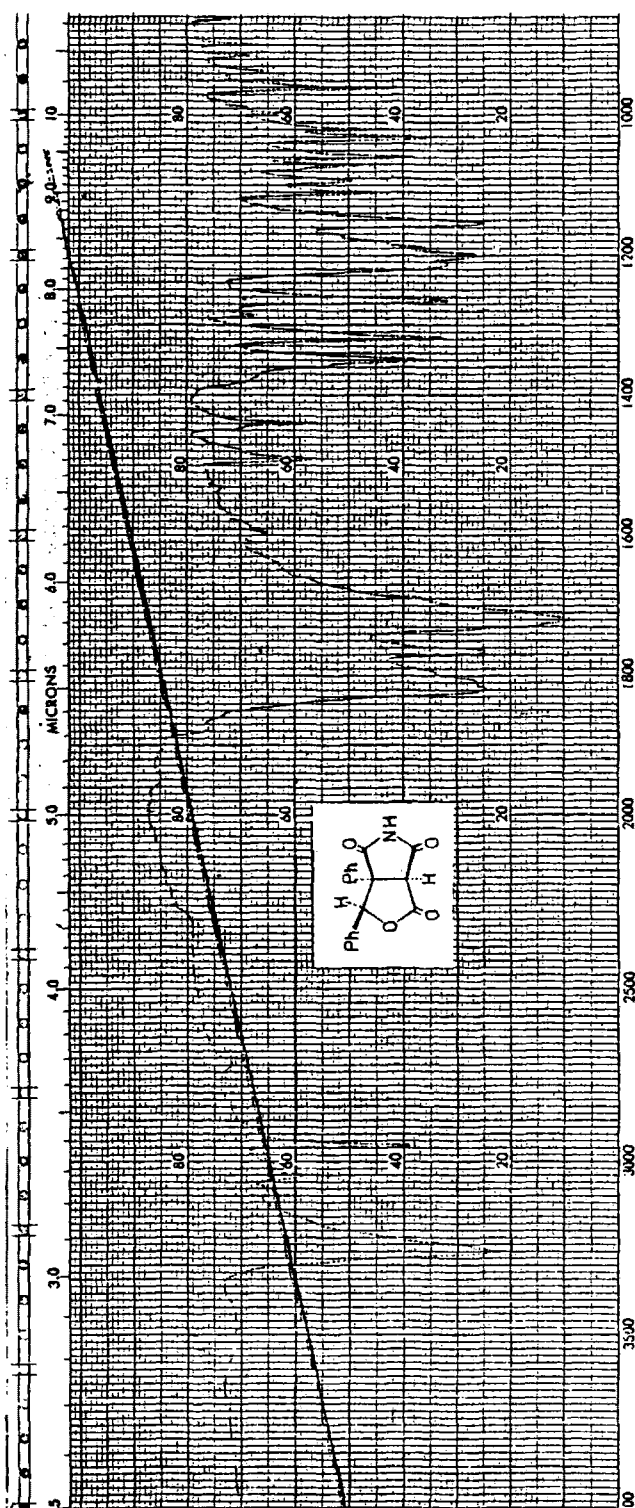


Figura 59

171

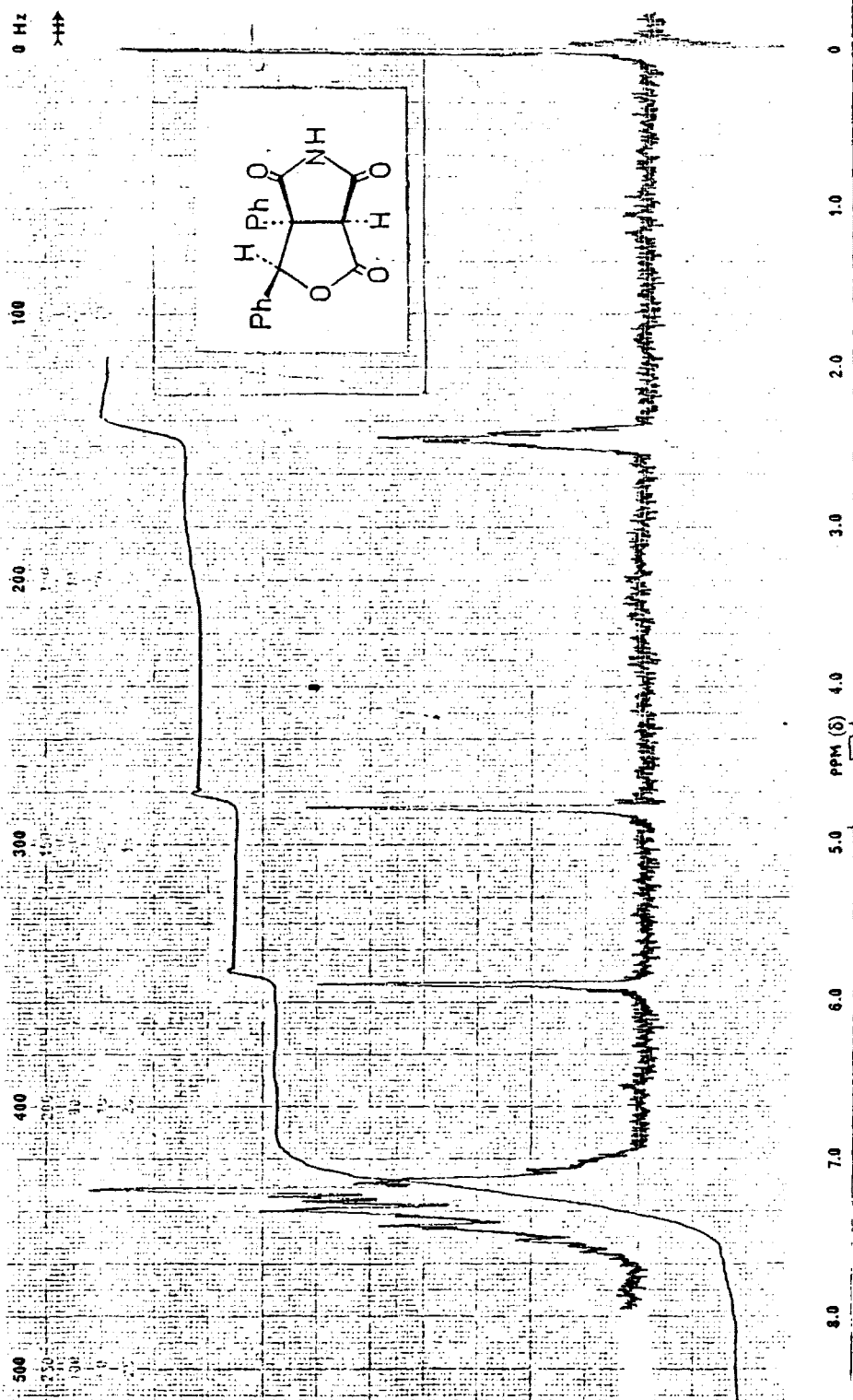


Figura 60

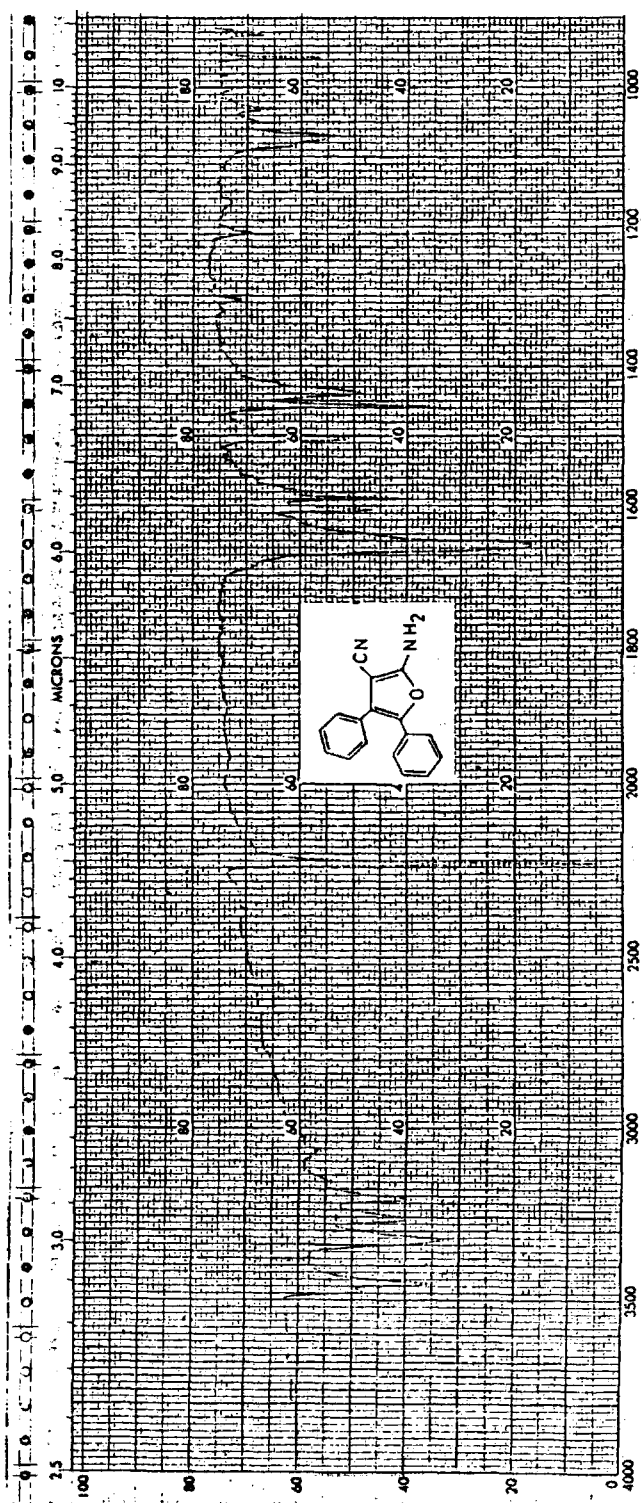


Figura 61

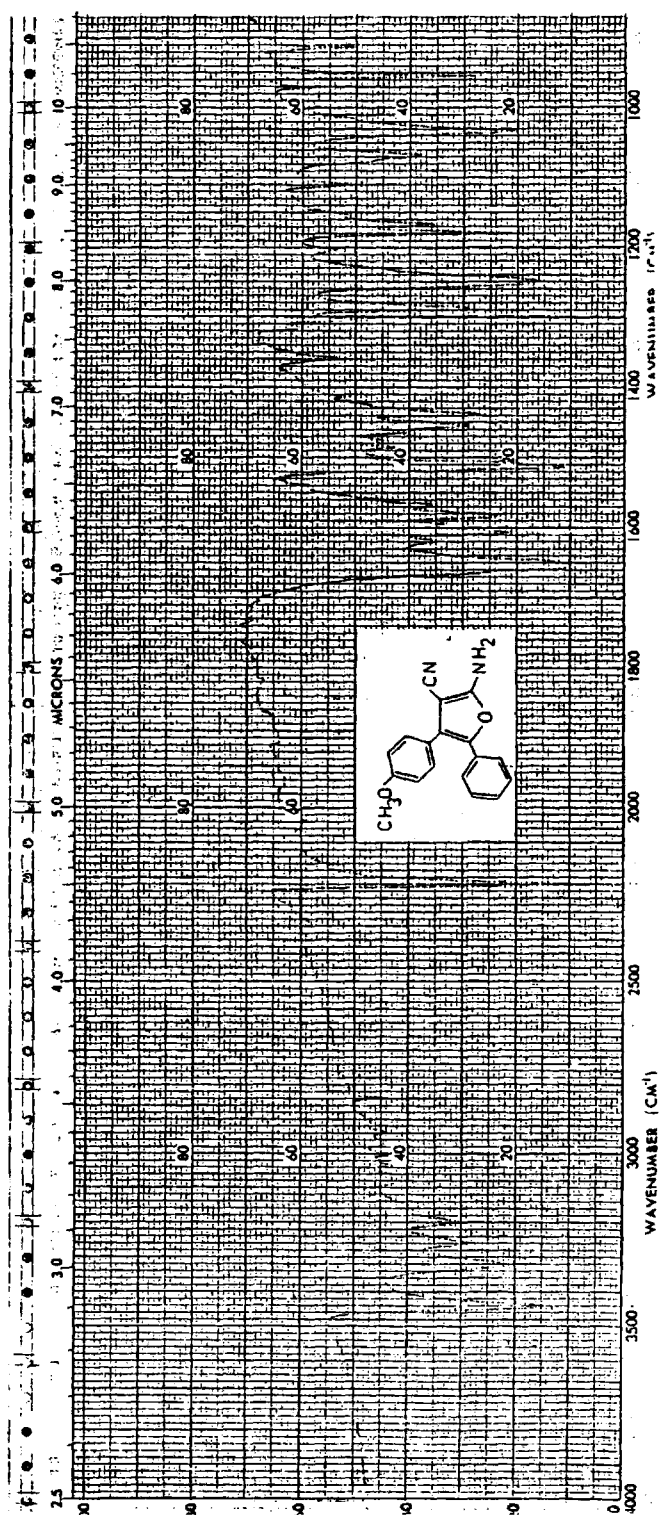


Figura 63

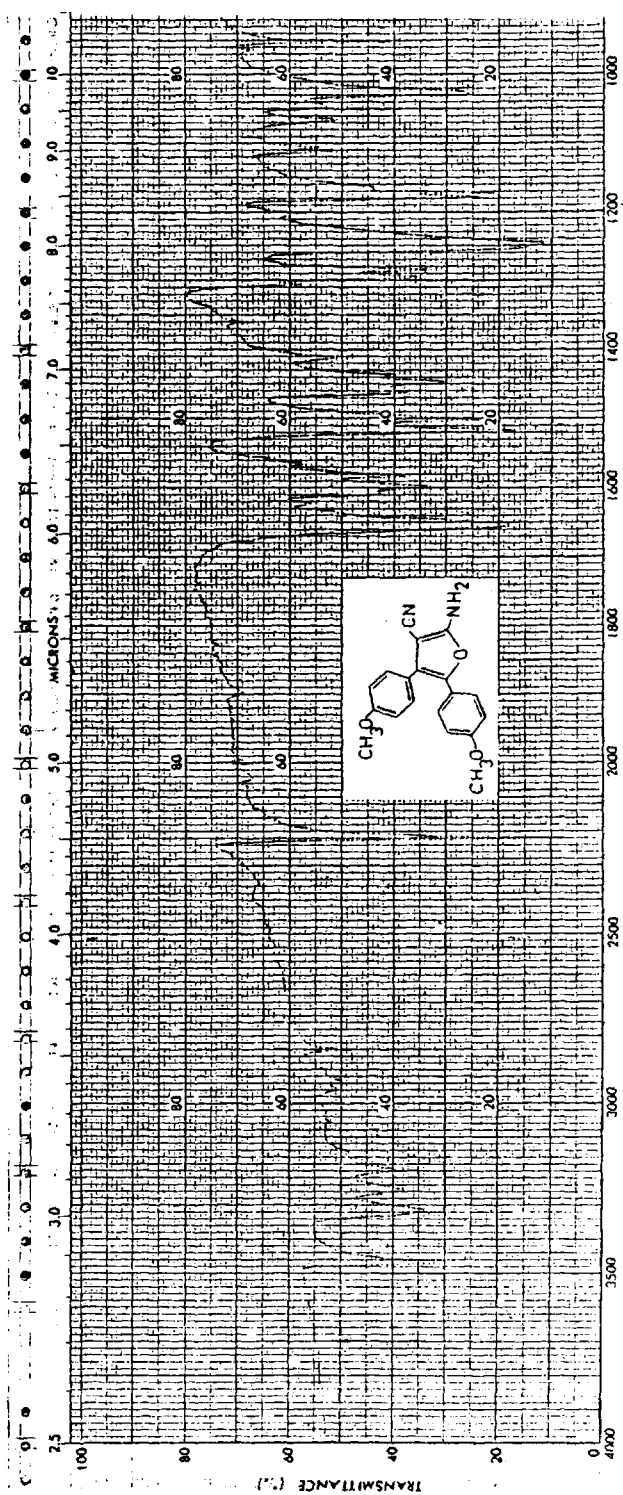


Figura 64

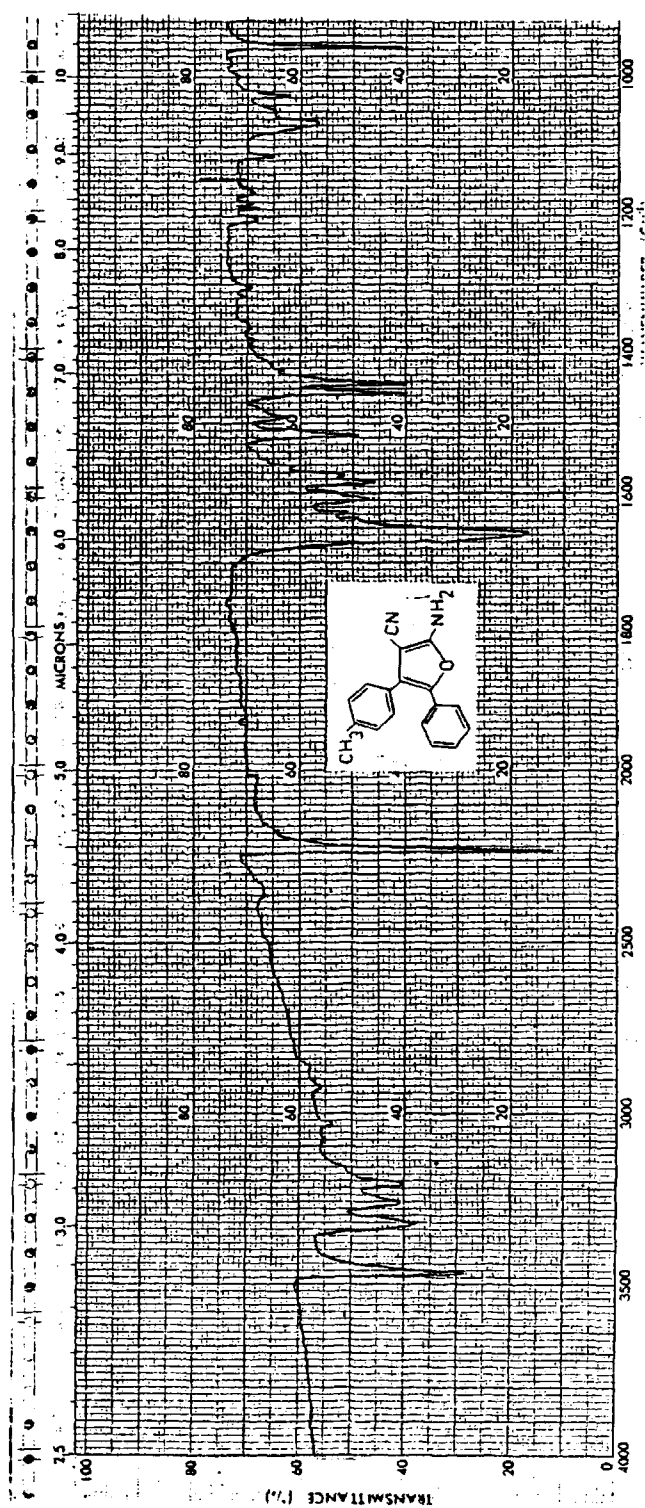


Figure 65

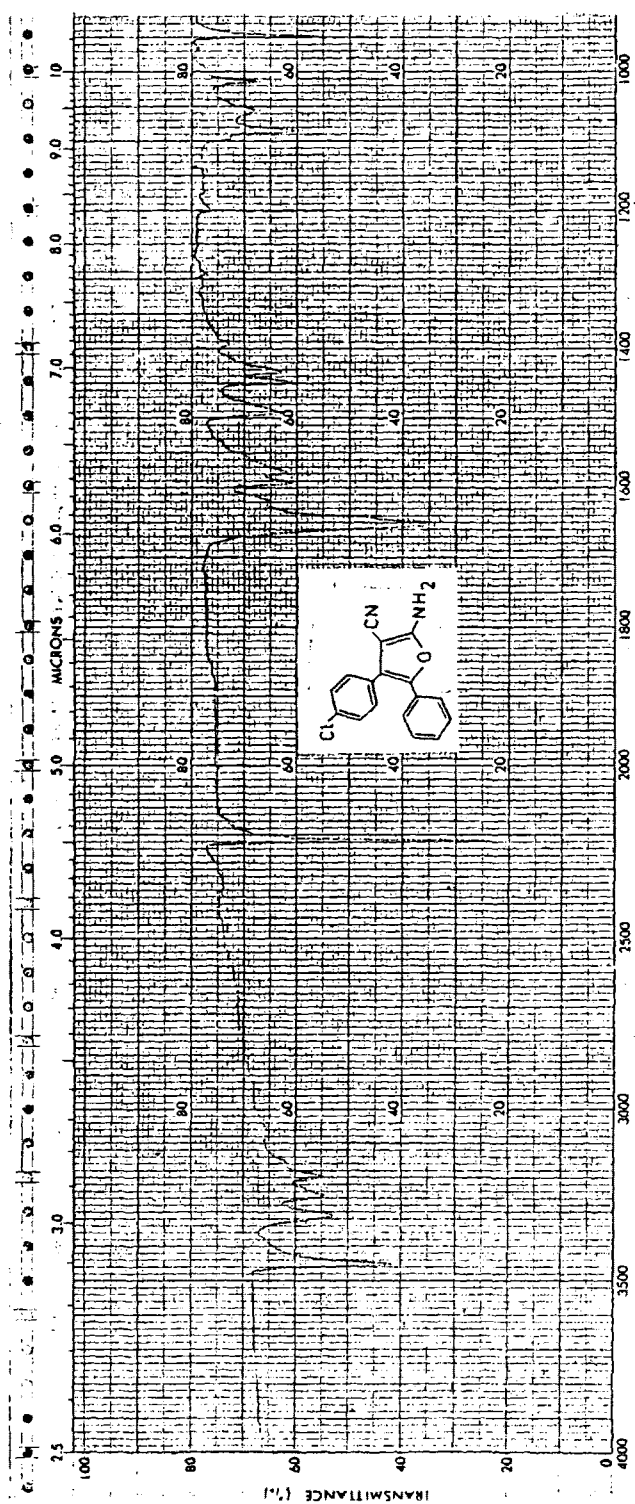


Figura 66

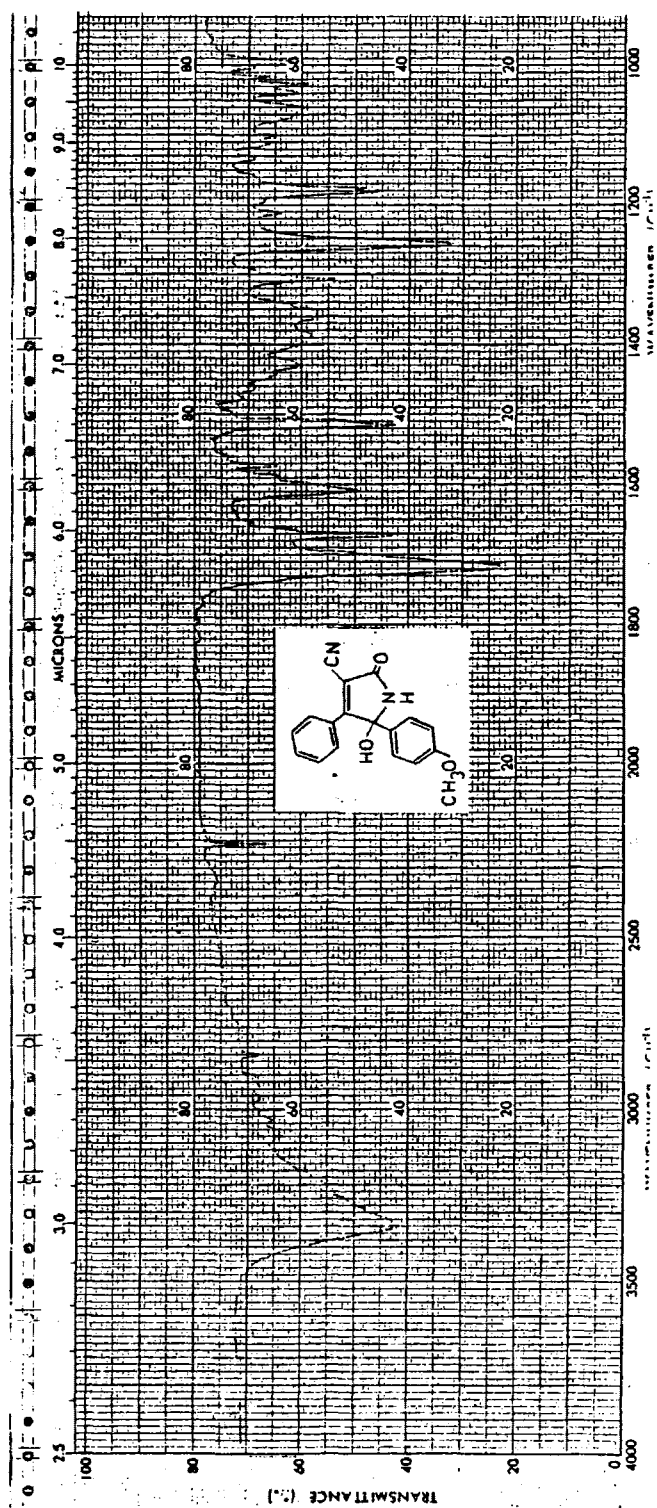


Figura 67

119

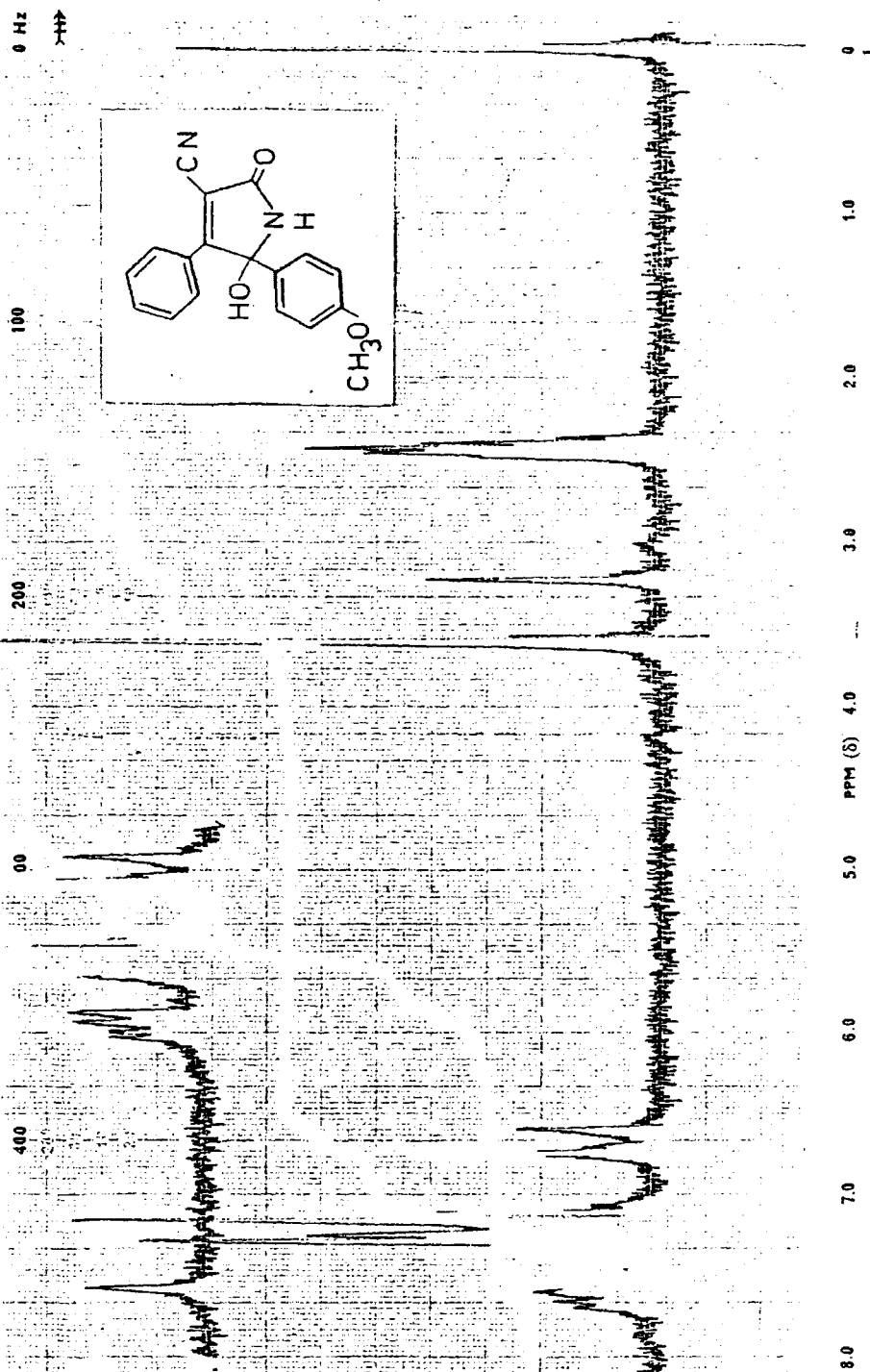


Figure 68

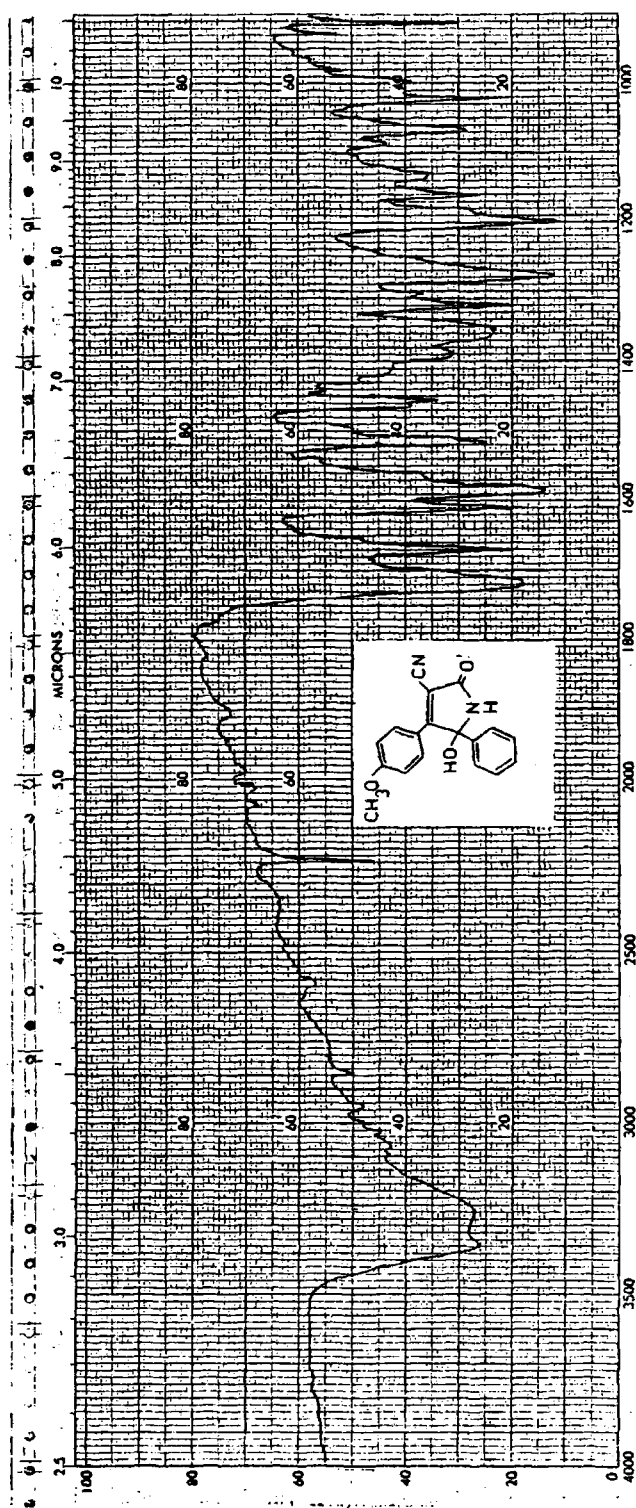


Figura 69

181

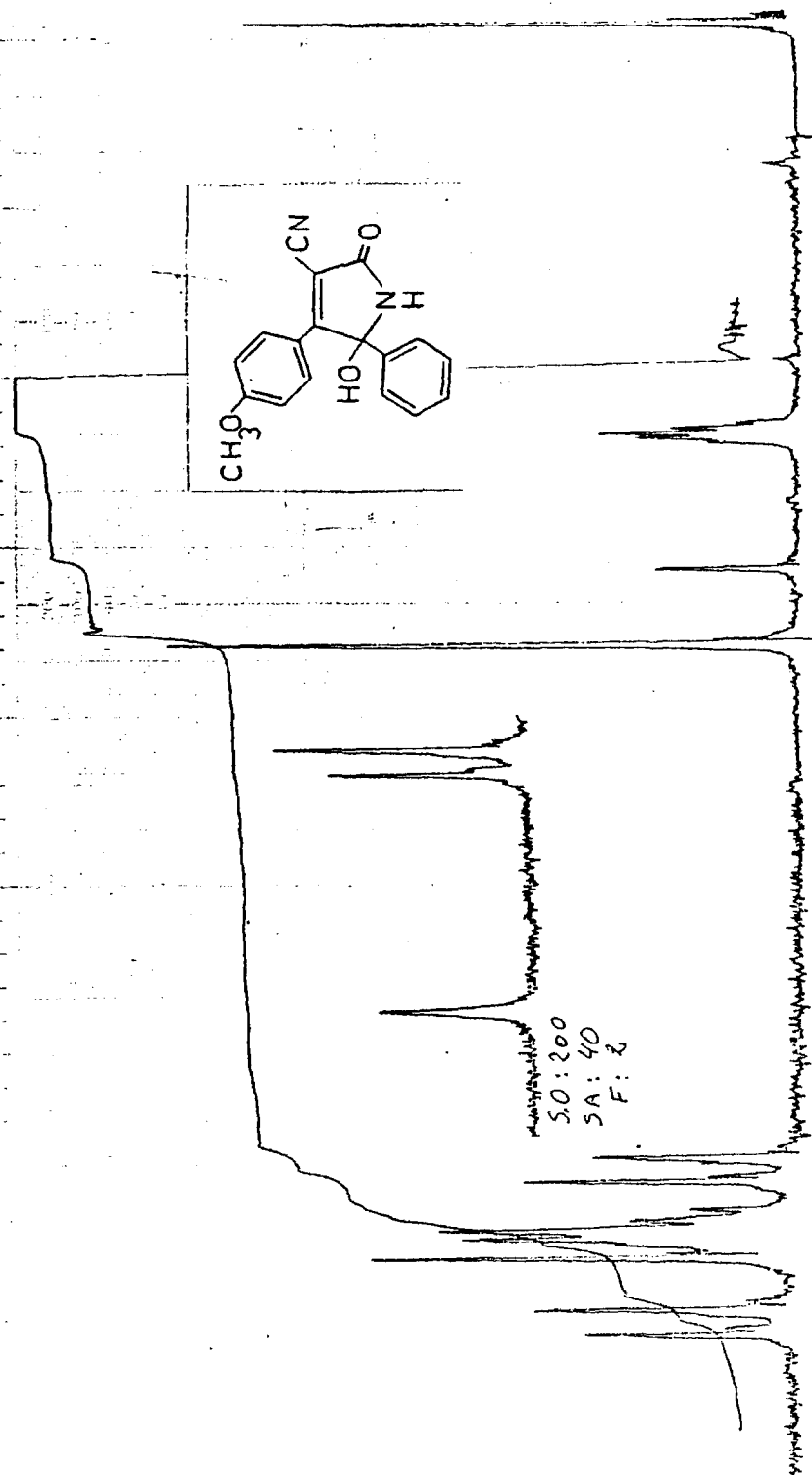
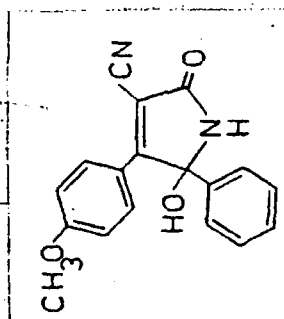


Figure 70

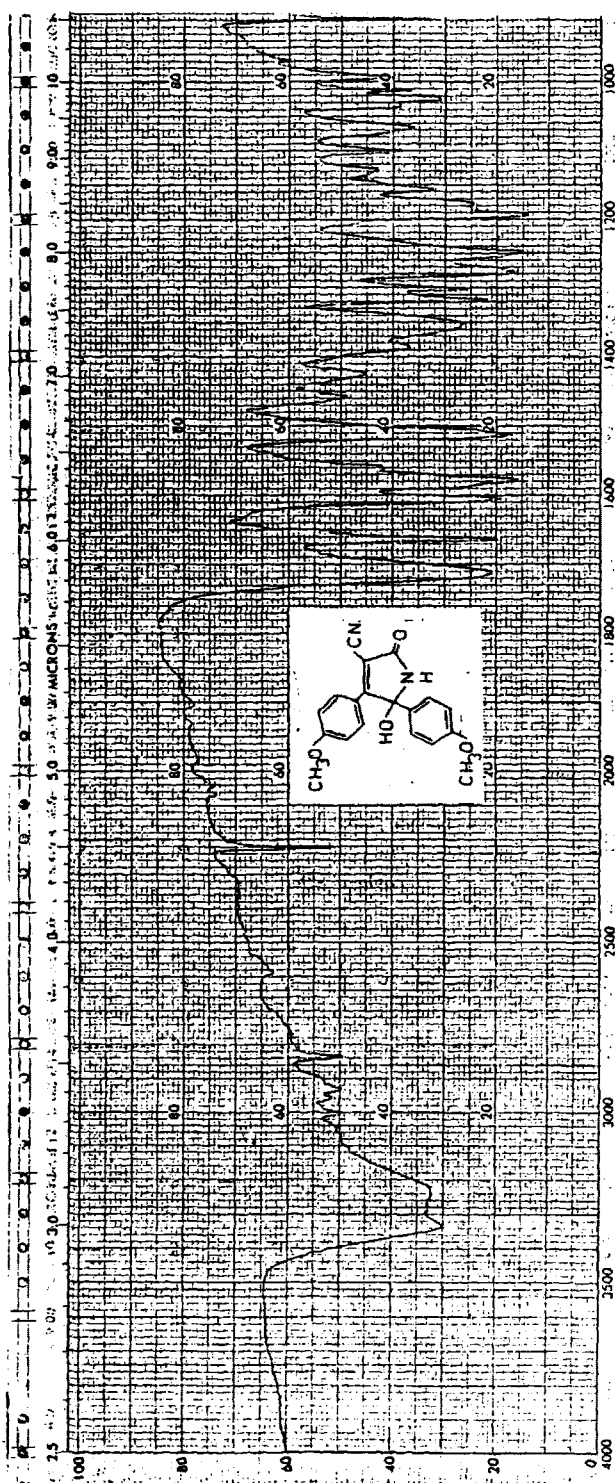


Figura 71

183

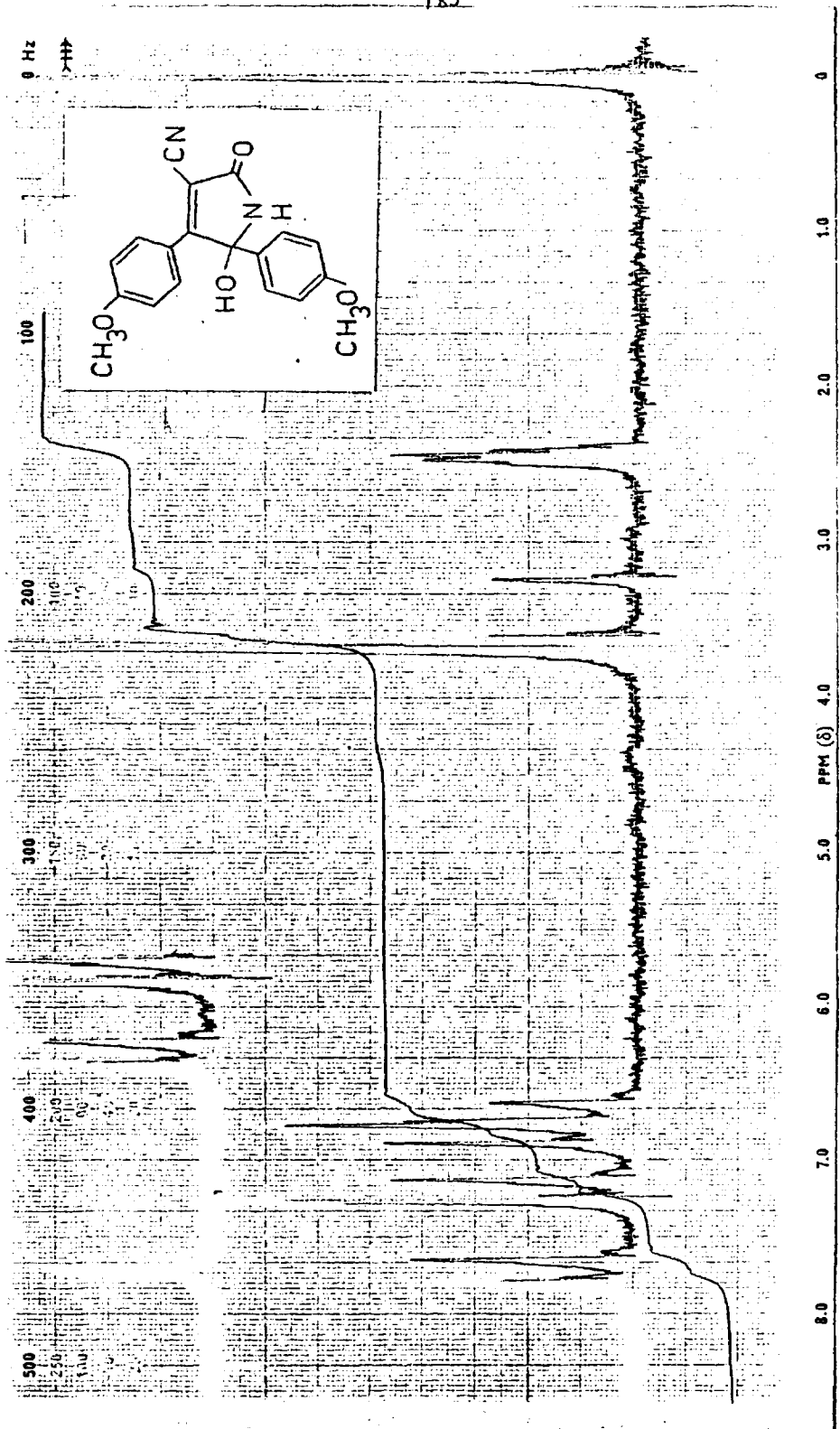


Figura 72

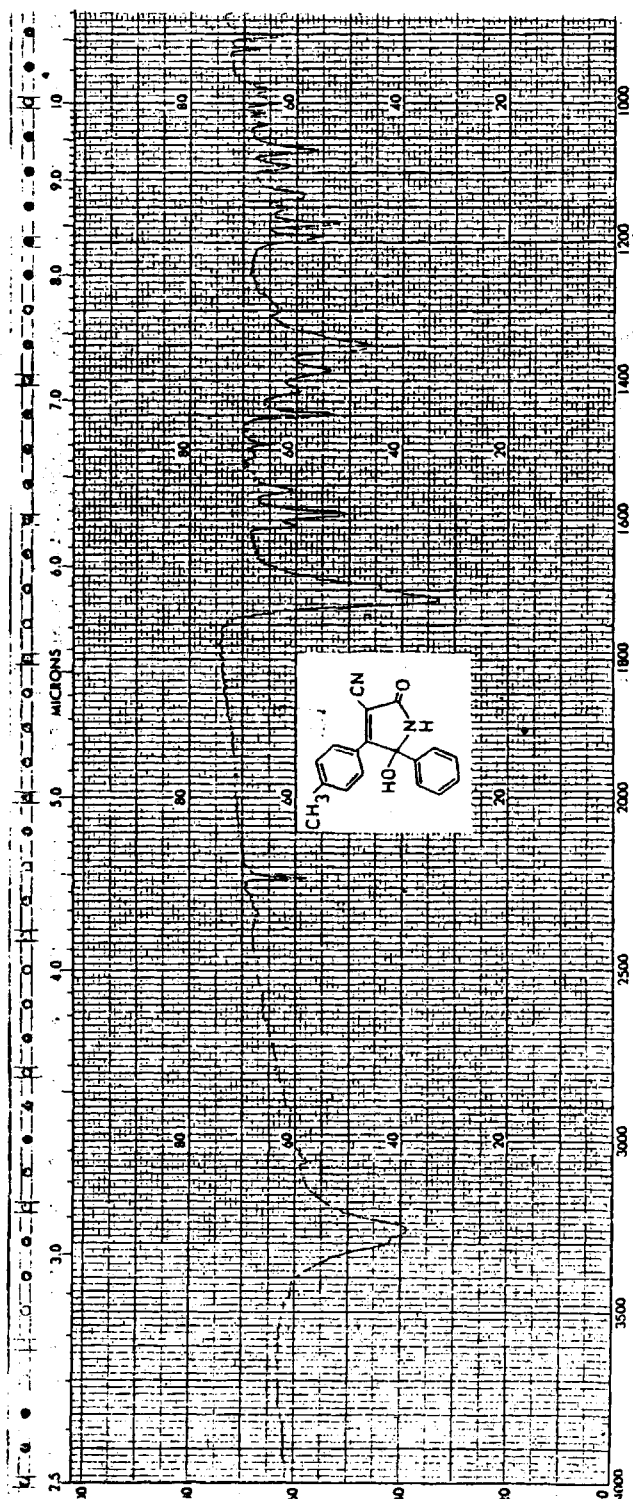


Figura 73

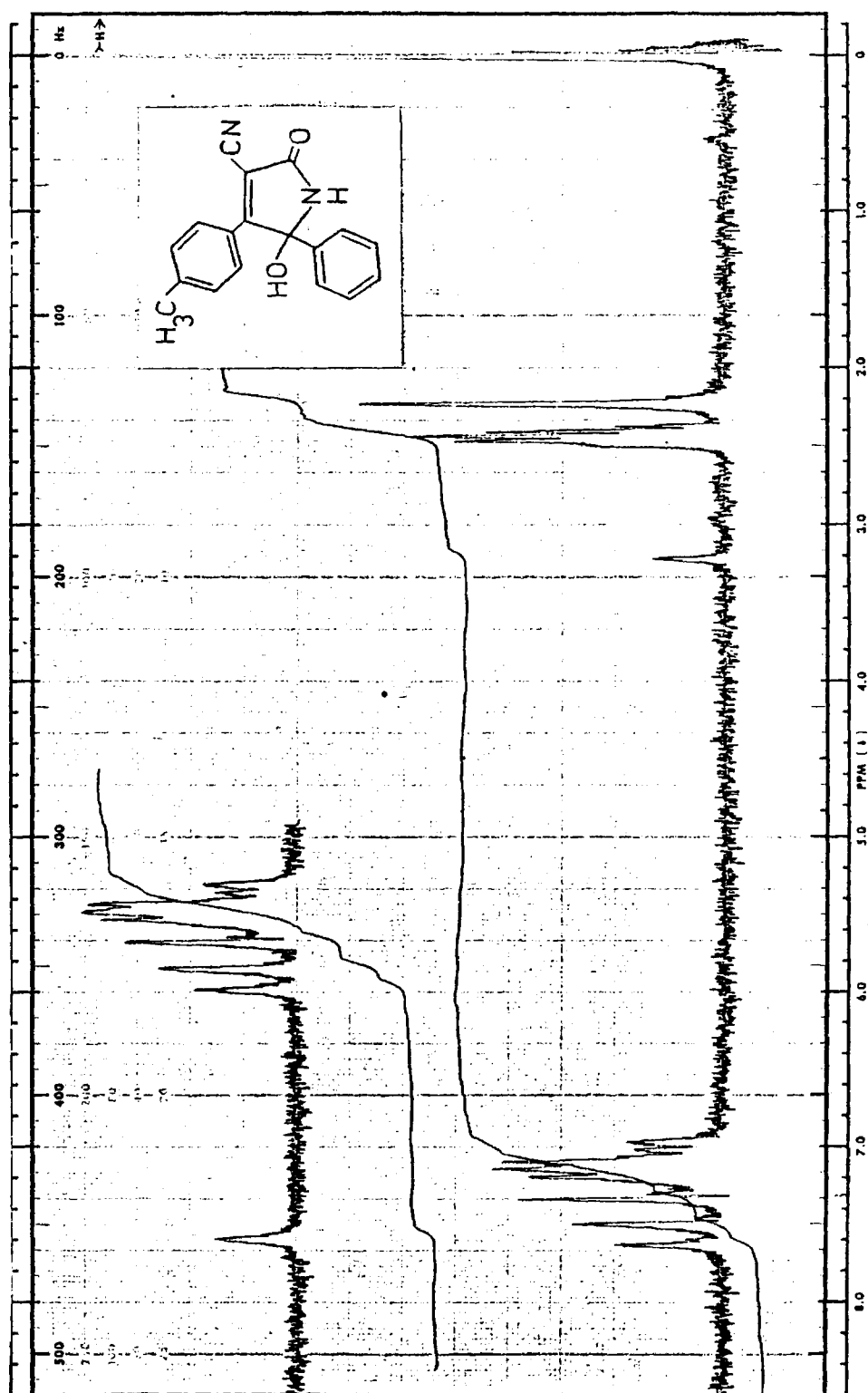


Figura 74

6. CONCLUSIONES

Este trabajo se ha centrado en el diseño de nuevos métodos de síntesis de 2-aminofuranos persustituídos, habiéndose desarrollado, con este objeto, dos diferentes líneas de investigación.

Los resultados a que se ha llegado se pueden resumir en los siguientes puntos:

1. Se ha sintetizado la serie de benzoílacetonitrilos - (I) recogida en la Tabla II, por condensación de esteres aromáticos con acetonitrilo, en medio amido sódico/amoníaco líquido.

2. La condensación de los benzoílacetonitrilos (I) con aldehídos aromáticos da lugar a los α -benzoílcinamonitrilos (II) recogidos en la Tabla I. De ellos, no se hallan descritos en la bibliografía, y se han preparado por primera vez los siguientes:

α -(p-N,N-Dimetilaminobenzoí)-cinamonitrilo (II g) de p.f. 151-3°C.

α -(p-Metoxibenzoí)-p-metoxicinamonitrilo (II j) de p.f. 137-8°C.

3. La adición de ácido cianhídrico a los α -benzoílcinamonitrilos conduce, con excelentes rendimientos y mediante un procedimiento experimental muy simple, a los siguientes 2-amino-4-ciano-3,5-diarilfuranos, no descritos en la bibliografía:

2-Amino-4-ciano-3,5-difenilfurano (III a) de p.f. 108-110°C.

2-Amino-4-ciano-3-(p-clorofenil)-5-fenilfurano (III b),
de p.f. 133-4,5°C.

2-Amino-4-ciano-5-(p-clorofenil)-3-fenilfurano (III c),
de p.f. 164-6°C.

2-Amino-4-ciano-5-fenil-3-(p-metoxifenil)-furano (III d),
de p.f. 151-3°C.

2-Amino-4-ciano-3-fenil-5-(p-metoxifenil)-furano (III e),
de p.f. 159-61°C.

2-Amino-4-ciano-3-(o-clorofenil)-5-fenilfurano (III f),
de p.f. 102-4°C.

2-Amino-4-ciano-3-fenil-5-(p-N,N-dimetilaminofenil)-fu-
rano (III g), de p.f. 164-6°C.

2-Amino-4-ciano-3-fenil-5-(p-metilfenil)-furano (III h),
de p.f. 126-7°C.

2-Amino-4-ciano-5-fenil-3-(3,4-metilendioxfenil)-furano
(III i), de p.f. 151-3°C.

2-Amino-4-ciano-3,5-di-(p-metoxifenil)-furano (III j),
de p.f. 151-3°C.

4. Los 2-amino-4-cianofuranos (III) reaccionan con anhí-
drido maléico, mediante una reacción de tipo Diels-Alder. Los an-
hidridos 3,6-endoxo-1,2,3,6-tetrahidroftálicos inicialmente forma-
dos se aromatizan espontáneamente por deshidratación, dando lugar
a los siguientes anhídridos ftálicos, no descritos:

Anhídrido 3-amino-5-ciano-4,6-difenilftálico (IV a), de
p.f. 260-1°C.

Anhídrido 3-amino-5-ciano-4-(p-clorofenil)-6-fenilftáli-
co (IV b), de p.f. 274-5°C.

Anhidrido 3-amino-5-ciano-6-fenil-4-(p-metoxifenil)-ftálico (IV d), de p.f. 205-6°C.

Anhidrido 3-amino-5-ciano-4-(o-clorofenil)-6-fenilftálico (IV f), de p.f. 184-5°C.

Anhidrido 3-amino-5-ciano-4-fenil-6-(p-metilfenil)-ftálico (IV h), de p.f. 194-5°C.

Anhidrido 3-amino-5-ciano-4,6-di-(p-metoxifenil)-ftálico (IV j), de p.f. 246-8°C.

5. Se ha sintetizado la serie de bencilidenmalononitrilos (V) recogida en la Tabla X, por condensación de aldehídos aromáticos con malononitrilo, con la finalidad de ensayar su reactividad como nitrilos α,β -insaturados en la condensación de tipo benzofínico descrita por Stetter.

6. Se ha comprobado que la reacción de bencilidenmalononitrilos con aldehídos aromáticos y cianuro potásico no transcurre tal como era de esperar en virtud de los datos bibliográficos sino que da origen a la siguiente serie de 5-amino-2,3-dihidrofuranos, no descritos:

5-Amino-3,4-diciano-2,3-difenil-2,3-dihidrofurano (VII a) de p.f. 204-6°C (isómero "trans-fenilo" puro).

5-Amino-3,4-diciano-3-fenil-2-(p-metoxifenil)-2,3-dihidrofurano (VII b), de p.f. 177-9°C (isómero "trans-fenilo" puro).

5-Amino-3,4-diciano-2-fenil-3-(p-metoxifenil)-2,3-dihidrofurano (VII c), de p.f. 181-2°C (mezcla de isómeros "cis-" y "trans-fenilo" al 50%).

5-Amino-3,4-diciano-2,3-di-(p-metoxifenil)-2,3-dihidrofurano (VII d), de p.f. 172-3°C (isómero "trans-fenilo" puro).

5-Amino-3,4-diciano-2-fenil-3-(p-metilfenil)-2,3-dihidrofurano (VII e), de p.f. 186-8°C (mezcla de isómeros "cis-" y "trans-fenilo" al 50%).

5-Amino-3,4-diciano-3-(p-clorofenil)-2-fenil-2,3-dihidrofurano (VII f), de p.f. 196-7°C (isómero "trans-fenilo" puro).

5-Amino-3,4-diciano-3-(o-clorofenil)-2-fenil-2,3-dihidrofurano (VII g), de p.f. 225-6°C (isómero "trans-fenilo" puro).

Del mismo modo, la reacción del bencilidencianacetato - de metilo con benzaldehído y cianuro potásico da origen al

5-Amino-4-carbometoxi-3-ciano-2,3-difenil-2,3-dihidrofurano (XI), de p.f. 189-90°C (isómero "trans-fenilo" puro).

7. Se ha estudiado el posible mecanismo de reacción, - habiéndose comprobado que transcurre mediante una adición inicial de cianuro potásico al bencilidenmalononitrilo, que origina dos - especies iónicas derivadas de un 1,1,2-triciano-2-ariletano. El - ataque de un anión al aldehído aromático origina el 5-amino-2,3-dihidrofurano, y el del otro, a través de un mecanismo complejo, da lugar a una serie de bencilidenaminoderivados, de los que sólo se ha aislado y caracterizado el

2-Bencilidenamino-4-ciano-3,5-difenilfurano (IX), de p.f. 181-3°C.

8. La adición de ácido cianhídrico a los bencilidenmalononitrilos (V) da lugar a la serie de 1,1,2-triciano-2-ariletanos

(X) recogida en la Tabla XI. La reacción de estos últimos con aldehídos aromáticos, en presencia de piperidina, conduce a los 5-amino-2,3-dihidrofuranos mencionados en el punto 6. Este hecho pone en evidencia la formación del triclanocompuesto intermedio X al operar en las condiciones de Stetter, y supone una confirmación del mecanismo propuesto.

9. La reacción en las condiciones indicadas en el punto 8 conduce exclusivamente a 5-amino-2,3-dihidrofuranos con configuración relativa de fenilos "trans"; la reacción en las condiciones del punto 6 da lugar, en general, a una mezcla al 50% de los isómeros "cis-" y "trans-fenilo", de la que se puede aislar, en algunos casos, por recristalización, este último.

10. La hidrólisis suave de los 5-amino-2,3-dihidrofuranos (VII) en ácido clorhídrico etanólico, origina la siguiente serie de γ -butirolactonas no descritas:

2,3-Dicloro-3,4-difenil- γ -butirolactona (XII a), de p.f. 182-4°C.

2,3-Dicloro-3-fenil-4-(p-metoxifenil)- γ -butirolactona (XII b), de p.f. 160-2°C.

2,3-Dicloro-4-fenil-3-(p-metoxifenil)- γ -butirolactona (XII c), de p.f. 182-4°C.

2,3-Dicloro-3,4-di-(p-metoxifenil)- γ -butirolactona (XII d), de p.f. 164-6°C.

2,3-Dicloro-4-fenil-3-(p-metilfenil)- γ -butirolactona (XII e), de p.f. 190-2°C.

2,3-Dicloro-3-(p-clorofenil)-4-fenil- γ -butirolactona

(XII f), de p.f. 192-4°C.

2,3-Dicloro-3-(o-clorofenil)-4-fenil- γ -butirolactona

(XII g), de p.f. 167-9°C.

Del mismo modo, el 5-amino-4-carbometoxi-2,3-dihidrofurano XI origina la

2-Carbometoxi-3-ciano-3,4-difenil- γ -butirolactona (XIV), de p.f. 140-2°C.

Según se deduce de los datos espectroscópicos, la única configuración que presentan las γ -butirolactonas es aquella que posee, tanto los grupos arilo como los grupos ciano, en "trans".

11. La hidrólisis enérgica de XII a, en medio ácido acético/ácido sulfúrico acuoso, conduce a la

1,2-difenil-3-oxa-7-azabicyclo-[3,3,0]-octano-4,6,8-triona (XIII), de p.f. 227°C (d).

12. Los 5-amino-2,3-dihidrofuranos VII, por calefacción a reflujo de etilenglicol o quinoleína, eliminan ácido cianhídrico, aromatizándose a 2-amino-3-ciano-4,5-diarilfuranos (XV). De ellos, no se encuentra en la bibliografía y se ha preparado por primera vez el siguiente:

2-Amino-3-ciano-4,5-di-(p-metoxifenil)-furano (XV d), de p.f. 186-8°C.

El resto de los 2-amino-3-cianofuranos sintetizados se ha recogido en la Tabla XIX.

13. Algunos de los 2-aminofuranos XV son inestables frente a la humedad, descomponiéndose rápidamente y dando lugar a las

5-hidroxi- Δ^3 -pirrolfn-2-onas (XVI) no descritas siguientes:

3-Ciano-5-hidroxi-4-fenil-5-(p-metoxifenil)- Δ^3 -pirrolfn-2-ona (XVI b), de p.f. 194-6°C (d).

3-Ciano-5-hidroxi-5-fenil-4-(p-metoxifenil)- Δ^3 -pirrolfn-2-ona (XVI c), de p.f. 227-9°C (d).

3-Ciano-5-hidroxi-4,5-di-(p-metoxifenil)- Δ^3 -pirrolfn-2-ona (XVI d), de p.f. 232-4°C (d).

3-Ciano-5-hidroxi-5-fenil-4-(p-metilfenil)- Δ^3 -pirrolfn-2-ona (XVI e), de p.f. 218-20°C (d).

194

7. BIBLIOGRAFIA

1. A. Alvarez-Insúa, M. Lora-Tamayo, J.L. Soto, J. Heterocyclic Chem., 7, 1305 (1970).
2. L. Fuentes, J.L. Soto, An. Quím., 73, 1345 (1977).
3. M.A. Cabrerizo, J.L. Soto, An. Quím., 70, 951 (1974).
4. M.A. Cabrerizo, J.L. Soto, An. Quím., 72, 926 (1976).
5. L. Fuentes, J.L. Soto, An. Quím., 73, 1395 (1977).
6. M.A. Perez, Tesis Doctoral, Univ. Complutense, Madrid (1978).
7. M. Quinteiro, C. Seoane, J.L. Soto, Tetrahedron Lett., 1977, 1835.
8. M. Quinteiro, C. Seoane, J.L. Soto, J. Heterocyclic Chem., 15, 57 (1978).
9. M. Quinteiro, C. Seoane, J.L. Soto, An. Quím., 74, 678 (1978).
10. M. Quinteiro, C. Seoane, J.L. Soto, Rev. Roum. Chim., 26, 6, 859 (1979).
11. C. Seoane, J.L. Soto, M.P. Zamorano, Heterocycles, 14(5), 639 (1980).
12. J.A. Ciller, Trabajo de licenciatura, Univ. Complutense, Madrid (1979).
13. A. Mansilla, Trabajo de Licenciatura, Univ. Complutense, Madrid (1979).
14. A. Sakurai, H. Midorikawa, Bull. Soc. Chem. Japan, 41, 430 (1968).
15. A. Michael, J. Ross, J. Am. Chem. Soc., 55, 1632 (1933).
16. A. Sammour, M. El-Zimaity, A. Abdel-Maksoud, J. Chem. U.A.R.

- 12 (4), 481 (1969).
17. A. Sammour, A. Farouk-Fahmy, S. Abd-El- Rahman, Y. Akhnookh, M. Abd-El-Moez, J. Chem. U.A.R. 14 (6), 581 (1971).
 18. A. Sakurai, H. Midorikawa, Bull. Soc. Chem. Japan, 40, 1680 (1967).
 19. R. Carrie, J.C. Rochard, Comp. Rend., 257 (19), 2849 (1963).
 20. Z. Bomika, M.B. Andaburskaya, J. Pelcers, G. Duburs, Khim. Geterosikl. Soedin, 8, 1108 (1976); C.A. 85, 142579z.
 21. A. Sammour, M. Selim, M. Abd-El-Elhaim, J. Chem. U.A.R., 15, 23 (1972).
 22. J. Kuthan, P. Nesvabda, Z. Donnerova, P. Trska, Collect. Czech. Chem. Commun., 42 (7), 2152 (1977); C.A. 87, 134890v.
 23. E.C. Taylor, A. McKillop, The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and o-Aminonitriles, Interscience Publishers, John Wiley & Sons, USA (1970).
 24. A.P. Dunlop, F.N. Peters, The Furans, pág. 183, Reinhold, New York (1953).
 25. J. Elguero, C. Marzin, A.R. Katritzky, P. Linda, The Tautomerism of Heterocycles, pág. 258, Academic Press, New York, (1976).
 26. A.C. Hann, A. Lapworth, J. Chem. Soc., 85, 1358 (1904)
 27. H. Stetter, Angew. Chem. Int. Ed. English, 15 (11), 644 (1976).
 28. G. Westoo, Acta Chem. Scand., 13, 692 (1959).
 29. F. Korte, K. Trautner, Chem. Ber., 95, 307 (1962).
 30. T.I. Temnikova, R.N. Kovalevskaya, Zh. Org. Khim., 1 (3), 612 (1965); C.A. 63, 2994b.
 31. T.I. Temnikova, Yu.A. Sharanin, Zh. Org. Khim., 2 (11), 2018

- (1966); C.A. 66, 75474d.
32. T.I. Temnikova, Yu.A. Sharanin, V.S. Karavan, Zh. Org. Khim., 3 (4), 681 (1967); C.A. 67, 43778k.
33. K. Gewald, Chem. Ber., 99, 1002 (1966).
34. T. Hayashi, M. Kagawa, Bull. Chem. Soc. Japan, 43 (10), 3290 (1970); C.A. 74, 125304m.
35. J.W. Ducker, M.P. Gunter, Aust. J. Chem., 27 (10), 2229 (1974).
36. J.F. Blount, D.L. Coffen, D.A. Katonak, J. Org. Chem., 43 (20), 3821 (1978).
37. A. Quilico, R. Justoni, Rend. R. Ist. Lomb. Sci. Lett., 69, 587 (1936); C.A. 32, 7455 (1938).
38. A. Lapworth, J.A. McRae, J. Chem. Soc., 121, 1704 (1922).
39. D.T. Mowry, J. Am. Chem. Soc., 68, 2108 (1946).
40. Bredt, Kallen, Ann., 1896, 293.
41. a) A. Lapworth, Trans., 83, 995 (1903); b) 85, 1214 (1904).
42. H. Schafer, Liebigs Ann. Chem., 688, 113 (1965).
43. B.B. Corson, R.W. Stoughton, J. Am. Chem. Soc., 50, 2825 (1928).
44. B.C. McKusik, R.E. Heckert, T.L. Cairns, D.D. Coffman, R. Mower, J. Am. Chem. Soc., 80, 2806 (1958).
45. S. Ruhemann, J. Chem. Soc., 85, 1456.
46. A. Foucaud, H. Person, Bull. Soc. Chim. Fr., 1965, 995.
47. H. Kaufman, Ber., 50, 515 (1917).
48. D.A. Drapkina, V.G. Brudz, B.M. Bolotin, Tr. Vses. Nauch.-Issled Inst. Khim. Reaktivov. Osobo Chist. Khim. Veshchevst, 30, 333 (1967); C.A. 69, 6727p (1968).
49. J.B. Dorsch, S.M. McElvain, J. Am. Chem. Soc., 54, 2960 (1932).

50. R. Long, J. Am. Chem. Soc., 69, 990 (1947).
51. R. Levine, Ch.R. Hauser, J. Am. Chem. Soc., 68, 760 (1946).
52. F.W. Bergstrom, R. Agostinho, J. Am. Chem. Soc., 67, 2152 (1945).
53. Ch.J. Eby, Ch.R. Hauser, J. Am. Chem. Soc., 79, 723 (1957).
54. Ver por ejemplo: A.S. Onishchenko, Diene Synthesis, Israel Program for Scientific Translations, Jerusalem (1964).
55. O. Diels, K. Alder, Ber., 62, 557 (1929).
56. R.B. Woodward, H. Baer, J. Am. Chem. Soc., 70, 1161 (1948).
57. C.H. Smidt, Angew. Chem., 65, 318 (1955); Ber., 91, 28 (1958).
58. H. Stockmann, J. Org. Chem., 26, 2025 (1961).
59. H. Kwart, I. Burchuk, J. Am. Chem. Soc., 74, 3094 (1952).
60. G. Wittig, L. Pohmer, Angew. Chem., 67, 348 (1955); 69, 245 (1957).
61. G. Wittig, L. Pohmer, Ber., 89, 1334 (1956).
62. E. Wolthius, J. Org. Chem., 26, 2215 (1961).
63. D.T. Mowry, J. Am. Chem. Soc., 69, 573 (1947).
64. T.J. Kealy, J. Am. Chem. Soc., 84, 966 (1962).
65. O.L. Chapman, S. Dominiani, J. Org. Chem., 31, 3862 (1966).
66. O. Diels, S. Olsen, J. Pr. Chem., 156, 285 (1940).
67. S. Setzer, Tetrahedron Lett., 1962, 457.
68. S. Setzer, J. Am. Chem. Soc., 85, 1360 (1963).
69. O. Diels, K. Alder, Ann., 490, 243 (1931).
70. K. Alder, K.H. Backendorf, Ann., 535, 101 (1938).
71. K. Alder, H.F. Rickert, Ber., 70, 1354 (1937).
72. Ya.L. Danyushevskii, M.A. Marakatkina, Ya.L. Gol'dfarb, Zh.Org. Khim., 4 (3), 474 (1968); C.A. 68, 114225m.

73. H. Stetter, M. Schreckenber, Angew. Chem., 85, 89 (1973);
Angew. Chem. Int. Ed. English, 12, 81 (1973).
74. H. Stetter, H. Kuhlmann, Angew. Chem., 86, 589 (1974);
Angew. Chem. Int. Ed. English, 13, 539 (1974).
75. H. Stetter, H. Kuhlmann, Chem. Ber., 109, 2890 (1976).
76. H. Stetter, H. Kuhlmann, Tetrahedron Lett., 1974, 4505.
77. H. Stetter, M. Schreckenber, Chem. Ber., 107, 2453 (1974).
78. H. Stetter, B. Rajh, Chem. Ber., 109, 534 (1976).
79. H. Stetter, M. Schreckenber, Tetrahedron Lett., 1973, 1461.
80. H. Stetter, M. Schreckenber, Chem. Ber., 107, 210 (1974).
81. H. Stetter, M. Schreckenber, K. Wlemann, Chem. Ber., 109,
541 (1976).
82. J. Zabicky, J. Chem. Soc., 689 (1961).
83. M.St.C. Flett, Characteristic Frequencies on Chemical Groups
in the Infra-red, pág. 25, Elsevier Publishing Company (1963).
84. P. Scribe, Comp. Rend., 261, 160 (1965).
85. F. Korte, K. Trautner, Chem. Ber., 95, 281 (1962).
86. F. Korte, K. Trautner, Chem. Ber., 95, 295 (1962).
87. J.B. Stothers, Carbon-13 NMR Spectroscopy, Academic Press,
New York-London (1972).
88. G.C. Levy, G.L. Nelson, Carbon-13 NMR for Organic Chemists,
Wiley-Interscience, USA (1972).
89. E.C. Taylor, A. McKillop, The Chemistry of Cyclic Enaminonit-
riles and o-Amfnonitriles, Interscience Publishers, John Wi-
ley & Sons, USA (1970), pág. 60.
90. L.M. Jackman, S. Sternhell, Application of NMR Spectroscopy
in Organic Chemistry, 2ª Edición, Pergamon Press (1969), pág. 287.

91. J.B. Lowry, N.V. Riggs, Tetrahedron Lett., 1964, 2911.
92. R.N. Johnson, J.B. Lowry, N.V. Riggs, Tetrahedron Lett., 1967, 5113.
93. D. Savostianoff, M. Pfau, Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, 4162.
94. T.R. Kasturi, V.K. Sharma, A. Srinivasan, G. Subrahmaniam, Tetrahedron, 29, 4103 (1973).
95. T.R. Kasturi, B.N. Mylari, A. Balasubramanian, C.N.R. Rao, Can. J. Chem., 40, 2272 (1962).
96. F.B. Thole, J.F. Thorpe, J. Chem. Soc., 422 (1911).
97. H. Le Moal, A. Foucaud, Comp. Rend., 240, 1548 (1955).
98. A. Foucaud, Comp. Rend., 255, 2120 (1962).
99. R. Robin, Comp. Rend., 256, 3137 (1963).
100. J.W. Lown, T.W. Maloney, G. Dallas, Can. J. Chem., 48, 584 (1970).
101. D.M.W. Anderson, F. Bell, J.L. Duncan, J. Chem. Soc., 4705 (1961).
102. W.J. Middleton, V.A. Engelhardt, B.S. Fischer, J. Am. Chem. Soc., 80, 2822 (1958).
103. T.L. Cairns, R.A. Carboni, D.D. Coffman, V.A. Engelhardt, R.E. Heckert, E.L. Little, E.G. McGeer, B.C. McKusick, W.J. Middleton, R.M. Scribner, C.W. Theobald, H.E. Winberg, J. Am. Chem. Soc., 80, 2775 (1958).
104. J.W. Ducker, M.J. Gunter, Aust. J. Chem., 26, 1551 (1973).
105. N. Bodor, M.J.S. Dewar, A.J. Harget, J. Am. Chem. Soc., 92, 2929 (1970).

